

Universidad de La Coruña

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Fundamental e Industrial

**Estudio de la isomerización térmica de
2-Amino-3-vinilpiridinas. Aplicación a la
síntesis de 1,8-Naftiridinas fusionadas**

Memoria que para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de
La Coruña presenta Vicente Ojea Cao, en La Coruña, Enero 1994

9 p. 11
se m. 2

Universidad de La Coruña

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Fundamental e Industrial

**Estudio de la isomerización térmica de
2-Amino-3-vinilpiridinas. Aplicación a la
síntesis de 1,8-Naftiridinas fusionadas**

Memoria que para optar al grado de Doctor en Química por la Universidad de
La Coruña presenta Vicente Ojea Cao, en La Coruña, Enero 1994

D. José María Quintela López, Director del Departamento de Química Fundamental e Industrial de La Universidad de La Coruña, informa que

La memoria adjunta, titulada *"Estudio de la isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas. Aplicación a la síntesis de 1,8-naftiridinas fusionadas"*, que para optar al grado de Doctor en Química presenta **D. Vicente Ojea Cao**, ha sido realizada bajo mi dirección en los laboratorios de Química Orgánica del Departamento de Química Fundamental e Industrial de la Universidad de La Coruña.

Considerando que constituye trabajo de Tesis, autorizo su presentación en la Universidad de La Coruña. La Coruña, Enero de 1994.



Fdo. J. M^a Quintela López

Agradecimientos

Expreso mi sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. José María Quintela López por su constante estímulo y eficaz ayuda, que ha hecho siempre agradable el desarrollo de este trabajo bajo su dirección.

A todos los profesores de la Facultad de Química de las Universidades de Santiago de Compostela y La Coruña, por las enseñanzas que de ellos he recibido durante toda mi carrera.

A mis compañeros de laboratorio por los consejos y ayudas que en todo momento me han ofrecido.

A los Servicios Generales de Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopía de Masas y Análisis Elemental de la Universidad de Santiago por la realización de los primeros espectros y microanálisis.

A FEUGA/Rhone-Poulenc y la Xunta de Galicia por la concesión de las becas de colaboración y Predoctoral disfrutadas durante la realización de este trabajo.

A María Ruiz, por sus valiosos consejos y apoyo en los momentos difíciles.

Abreviaturas utilizadas

A	giro antihorario
Ar	aromático
ax	axial
BA	conformero b ote con sustituyente en disposición a xial
BE	conformero b ote con sustituyente en disposición e cuatorial
Bn	b encilo
BpE	conformero b ote torcido con sustituyente en disposición p seudo e cuatorial
c	cuartete
calc	calculado
CCF	cromatografía en capa f ina
cd	cuádruple d oblete
C-H/W-H	C urtin- H ammett/ W instein- H olness
CNDO	(Complete n eglect of d ifferential o verlap)
col.	c olaboradores
COSY	Espectroscopía de correlación homonuclear (Homonuclear C orrelation S pectroscopy)
d	d oblete
d.	d ía
da	d oblete ancho
dcd	d oble cuádruple d oblete
dd	d oble d oblete
ddd	d oble d oble d oblete
dd/qq	contribución a la energía e stérica por interacciones d ipolo- d ipolo/carga-carga
def.	contribución a la energía e stérica por d eformación de los ángulos de enlace
DEPT	(Distortionless E nhancement P olarization T ransfer)
2DHETCOR	Correlación heteronuclear bidimensional (Two-Dimensional H eteronuclear C orrelation Sequence)
descomp	d es c omposición
DMAD	dimetil acetilenodicarboxilato
DMF	d imetilformamida
DMSO	d imetilsulfóxido
ec	e cuatorial
ed	exceso d iasteromérico
enc	e ncontrado
EHT	Modelo H ückel extendido (extended H ückel theory)
EM	espectroscopía de m asas
h.	h ora

H	giro h orario
HMO	Aproximación de Hückel (H ückel m olecular o rbital)
HOMO	orbital molecular ocupado de mayor energía (H ighest o ccupied m olecular o rbital)
HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia (H igh p erformance l iquid c hromatography)
IR	espectroscopía i nfrarroja
J	constante de acoplamiento (RMN)
k_{ae}	constante de velocidad para la formación de SE a partir de SA
k_{ea}	constante de velocidad para la formación de SA a partir de SE
k_c	constante de velocidad para la formación de los compuestos 3,4a- cis a partir de los conformeros SA
k_t	constante de velocidad para la formación de los compuestos 3,4a- trans a partir de los conformeros SE
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energía (L owest u noccupied m olecular o rbital)
min.	min uto
m/z	relación masa/carga
NOE	(N uclear O verhauser e nhancement)
pf	p unto de f usión
Ph	fenilo (p henyl)
Pi	p iperidina
Pir	p irazina
PPA	ácido polifosfórico (p oliphosphoric acid)
Py	piridina (p yridin)
RMN	resonancia m agnética n uclear
s	singlete
sa	singlete ancho
SA	conformero silla con sustituyente en disposición a xial
SDDA	dietilpiperidino h idro a luminato de sodio
SE	conformero silla con sustituyente en disposición e cuatorial
SNC	sistema n ervioso c entral
t	triplete
ta	triplete ancho
t.a.	temperatura a mbiente
td	triple d oblete
TFA	ácido t rifluoroacético
THF	tetra h idrofurano
tt	triple triplete
VdW	contribución a la energía estérica por interacciones de V an der W aals

Índice

	página
Abreviaturas	I
Índice	III
Lista de figuras	V
Lista de esquemas	VI
Lista de tablas	IX
1. Introducción teórica: El "efecto <i>tert</i>-amino".	2
1.1. Interacciones del sustituyente en posición <i>orto</i> con el nitrógeno terciario.	3
1.2. Interacciones del sustituyente en posición <i>orto</i> con grupos α -metileno al nitrógeno terciario.	5
1.2.1. Mecanismo general.	5
1.2.2. Ciclaciones en las que intervienen grupos -N=O, -NO ₂ , -N=N-, -N=C, o -NSO ₂ como sustituyentes insaturados en posición <i>orto</i> .	5
1.2.3. Ciclaciones que transcurren a través de grupos -C=C- como sustituyentes en posición <i>orto</i> .	8
1.2.3.1. Formación de ciclos de 5 miembros.	9
1.2.3.2. Formación de ciclos de 6 miembros.	14
1.2.3.3. Aspectos regio y estereoselectivos en la formación de ciclos de 6 miembros.	15
1.2.3.4. Formación de compuestos tetra y pentacíclicos.	18
1.2.4. Ciclaciones en las que intervienen grupos C=O y C=S.	21
2. Objetivo del trabajo.	25
3. Discusión de los resultados.	29
3.1. Preparación de 2-amino-3-vinilpiridinas.	30
3.1.1. Obtención del 2-cloro-3-formilpiridino derivado.	30
3.1.2. Transformación del 2-cloro-3-formilpiridino derivado en 2-amino-3-vinilpiridinas.	33
3.1.2.1. Obtención de 2-amino-3-formilpiridinas.	33
3.1.2.2. Obtención de 2-amino-3-vinilpiridinas.	34
3.2. Isomerización Térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas.	35
3.2.1. Formación de nuevos compuestos tricíclicos: Estudio de la isomerización térmica de 2- <i>N,N</i> -dialquilamino-3-vinilpiridinas.	35

3.2.2. Síntesis de 3-alkil, 3-aryl, y 3-heterilhexahidropirazino[1,2- <i>a</i>] [1,8]naftiridinas y octahidropirazino[1,2- <i>a</i> : 4,5- <i>a'</i>]di[1,8]naftiridina.	41
3.2.3. Formación de compuestos tetracíclicos por isomerización térmica de 2- dialquil- y 2-alkilarilamino-3-vinilpiridinas: síntesis de 1,8-naftiridinas fusionadas por electrociclación de 3-aza-1,3,5-hexatrienos.	45
3.2.3.1. Introducción: Formación de heterocíclos mediante electrociclación de sistemas 3-aza-1,3,5-hexatriénicos.	46
3.2.3.2. Isomerización térmica de 2-dialquil y 2-alkilarilamino-3- vinilpiridinas.	51
3.2.4. Selectividad en la isomerización térmica de 2-piperidino-3-vinilpiridinas.	60
4. Parte Experimental.	73
4.1. General.	74
4.2. Preparación del 2-cloro-3-formilpiridino derivado.	75
4.3. Preparación de las 2-amino-3-vinilpiridinas.	79
4.3.1. Obtención de 2-amino-3-formilpiridinas	79
4.3.1.1. Procedimientos Generales.	79
4.3.1.2. Obtención de 2- <i>N,N</i> -dialquilamino-3-formilpiridinas 108a-k .	79
4.3.1.3. Obtención de 2-piperazino-3-formilpiridinas 116a-i y 118a,b .	84
4.3.1.4. Obtención de 2-amino-3-formilpiridinas 153a,b y 154a-d .	89
4.3.1.5. Obtención de 2-piperidino-3-formilpiridinas 166a-f .	92
4.3.2. Obtención de 2-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas.	95
4.3.2.1. Procedimiento General.	95
4.3.2.2. Obtención de 2- <i>N,N</i> -dialquilamino-3-vinilpiridinas 94a-k .	95
4.3.2.3. Obtención de 2-piperazino-3-vinilpiridinas 117a-i y 119a,b .	100
4.3.2.4. Obtención de 2-amino-3-vinilpiridinas 156a,b y 157a,c .	105
4.3.2.5. Obtención de 2-piperidino-3-vinilpiridinas 167a-f .	107
4.4. Preparación de 1,8-naftiridinas fusionadas.	110
4.4.1. Procedimiento general.	110
4.4.2. Preparación de los compuestos heterotricíclicos 95a-k .	110
4.4.3. Preparación de pirazino[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridinas 115a-i y 120 .	116
4.4.4. Preparación de los compuestos heterotetracíclicos 149a,b y 150a-d .	121
4.4.5. Preparación de piperidino[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridinas 168a-f y 169a-f .	125
5. Conclusiones.	131
6. Espectros.	135

Lista de Figuras

Fig. 1. Tipos de interacción entre los grupos dialquilamino y el sustituyente insaturado en posición <i>orto</i> en el efecto <i>tert</i> -amino.	2
Fig. 2. Pirrolizinas obtenidas por reacción de pirrolidinilenaminas con DMAD.	9
Fig. 3. Compuestos heterotricíclicos obtenidos por isomerización de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas.	35
Fig. 4. Derivados tetracíclicos de 1,8-naftiridina preparados por isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas.	51
Fig. 5. Estructuras propuestas para los productos de la isomerización de 2-alquilarilamino-3-vinilpiridinas 157a-d .	54
Fig. 6. Conformaciones de mínima energía (MMX) para los compuestos 168c y 169c y efectos NOE característicos observados.	65
Fig. 7. Conformaciones de mínima energía para los estados de transición originados a partir de los conformeros silla con sustituyente (fenilo) en disposición ecuatorial [<i>SE (d)</i>].	69
Fig. 8. Conformaciones de mínima energía para los estados de transición originados a partir de los conformeros silla con sustituyente (fenilo) en disposición axial [<i>SA (d)</i>].	69
Fig. 9. Conformaciones de mínima energía para los estados de transición originados a partir de los conformeros bote torcido con sustituyente (fenilo) en disposición pseudoecuatorial [<i>BpE (d)</i>].	69

Lista de Esquemas

1. Introducción.

- 1.1. Mecanismo propuesto para la formación del benzimidazol **2** en la acetilación de la aminodimetilaminoanilina. 3
- 1.2. Formación de bencimidazoles policíclicos. 3
- 1.3. Descomposición térmica de sulfonilazidas. 4
- 1.4. Formación de 1-alquilindoles por isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas. 4
- 1.5. Mecanismo general para la interacción a través de grupos α -metileno. 5
- 1.6. Interacción entre grupos *tert*-amino y grupos nitro o nitroso. 6
- 1.7. Interacción entre grupos *tert*-amino y azometino. 6
- 1.8. Interacción entre grupos *tert*-amino y azo. 7
- 1.9. Interacción entre grupos *tert*-amino y grupos amino o acilamino. 7
- 1.10. Interacción entre grupos sulfonilamino y *tert*-amino. 8
- 1.11. Mecanismo propuesto para la formación de pirrolizinas a partir de dialquilenaminas y DMAD. 10
- 1.12. Mecanismo propuesto para la formación regio y estereoselectiva de benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirrolidinas. 11
- 1.13. Isomerización térmica de 2-*N,N*-dialquilanilinas **47a-e**. 12
- 1.14. Isomerización térmica de 2-(1-pirrolidinil)-1,4-naftoquinonas **50**. 13
- 1.15. Mecanismos propuestos para la formación de las quinolinas **54a-d** por isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **53a-d**. 14
- 1.16. Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **57a-g** (I). 16
- 1.17. Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **57a-g** (II). 17
- 1.18. Formación de compuestos tetra y pentacíclicos por isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **67**. 19
- 1.19. Formación de compuestos tetracíclicos por isomerización térmica de los aductos de Michael **72a-d** y **73a**. 19
- 1.20. Interacción entre grupos carbonilo y *tert*-amino. 21
- 1.21. Formación de benzoxacinas por ozonización del ácido *o*-dimetilaminobenzoico. 21
- 1.22. Formación de benzoxacinas **84a,b** y **87** por isomerización térmica de 2-trifluoroacetil-*N,N*-dialquilaminoanilinas **85**. 22
- 1.23. Formación de nafto[1,2-*d*][1,3]oxacinas **88** y **90** por isomerización térmica de dialquilamino-2-trifluoroacetilnaftalenos. 23
- 1.24. Formación de benzotiazinas por isomerización térmica de compuestos tiocarbonílicos. 23
- 1.25. Formación de tiazinas por isomerización térmica de análogos vinílicos de tioamida. 24

2. Objetivo del trabajo.

- 2.1. Formación de compuestos heterocíclicos que contienen el grupo 1,8-naftiridino **95** mediante isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas **94**. 26
- 2.2. Esquema retrosintético para la preparación de las 2-amino-3-vinilpiridinas **94**. 27

3. Discusión de los Resultados.

- 3.1. Obtención del 2-cloro-3-formilpiridino derivado. 30
- 3.2. Mecanismo propuesto para la formación del 2-amino-3-cianopiridino derivado. 31
- 3.3. Mecanismo propuesto para la reducción regioselectiva y parcial del grupo 3-ciano. 31
- 3.4. Preparación del 2-cloro derivado **96** a partir de la 2-amino-3-formilpiridina **102**. 32
- 3.5. Procedimiento general para la preparación de los sustratos de la isomerización térmica. 33
- 3.6. Introducción del grupo amino en posición 2 del anillo de piridina. 33
- 3.7. Introducción del grupo vinilo en posición 3 del anillo de piridina. 34
- 3.8. Preparación de los compuestos **95a-k** a partir del 2-cloro derivado **96**. 36
- 3.9. Productos de la isomerización térmica de los compuestos **94** con sustituyentes dialquilamino no simétricos. 37
- 3.10. Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de los 2-dialquilamino-3-vinilpiridino derivados **94a-k**. 38
- 3.11. Selectividad observada en la isomerización de los compuestos **94b,d,e**. 39
- 3.12. Preparación de pirazino[1,2-a][1,8]naftiridinas **115a-i** a partir del 2-cloroderivado **96**. 41
- 3.13. Preparación de pirazino[1,2-a:4,5-a']di[1,8]naftiridina **120**. 42
- 3.14. Mecanismo propuesto para la isomerización de las piperazino-3-vinilpiridinas **117a-i** y **119b**. 43
- 3.15. Apertura electrocíclica de 3,4-dihidropiridinas. 46
- 3.16. Formación de sistemas policíclicos mediante pirólisis de aniles. 47
- 3.17. Síntesis de Conrad-Limpach de 4-quinolonas. 47
- 3.18. Formación de benzo[f]quinolinas mediante la secuencia electrociclación-eliminación. 48
- 3.19. Formación de benzo[f][1,7]naftiridinas mediante electrociclación-aromatización. 48
- 3.20. Formación de piridinas mediante electrociclación-eliminación. 48
- 3.21. Preparación de 3- y 4-arilpiridinas mediante electrociclación de aldiminas. 49
- 3.22. Termocroismo en derivados de fenilazabutadienos. 49
- 3.23. Otros procesos que transcurren mediante electrociclación de 3-aza-1,3,5-hexatrienos. 50
- 3.24. Preparación de la isoindolina **151a**. 52
- 3.25. Preparación e isomerización térmica de 2-dialquilaminoderivados **156a,b** y 2-alquilarilaminoderivados **157a-d**. 53

3.26. Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas 156a,b .	55
3.27. Mecanismo propuesto en la isomerización térmica de los 2-alkylarilamino derivados 157a-d .	56
3.28. Regioselectividad observada en la isomerización térmica de la 2-isoquino-3-vinilpiridina 156b .	57
3.29. Regioselectividad observada en la isomerización térmica de los 2-alkylarilamino-3-vinilpiridino derivados 157a-d .	58
3.30. Preparación de la 4- <i>tert</i> -butilpiperidina 165b .	61
3.31. Preparación e isomerización térmica de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas 167a-f .	61
3.32. Mecanismo propuesto para la isomerización de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas 167a-f .	66
3.33. Equilibrio conformacional para los compuestos modelo de los sustratos de la isomerización térmica.	67
3.34. Sistema "C-H/W-H" aplicado a la isomerización térmica de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas 167a-f .	71

Lista de Tablas

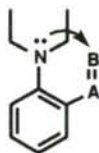
Tabla 1. Isomerización del aducto de Michael (<i>E</i>)- 44 en disolventes de distinta polaridad.	12
Tabla 2. Rendimientos obtenidos en la isomerización de las 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquil-anilinas 57a-g .	18
Tabla 3. Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de 2-dialquil-amino-3-vinilpiridinas 94a-k .	37
Tabla 4. 2-Amino-3-formilpiridinas 153a,b y 154a-d preparadas.	51
Tabla 5. Contribución de los enlaces implicados al calor de combustión de los compuestos 160 y 163 .	58
Tabla 6. Selectividad observada en <i>tert</i> -amil alcohol a 110 °C y correlación de las señales características para los compuestos 168/169a-f .	62
Tabla 7. Dependencia de la selectividad en la isomerización de 167a con la temperatura y polaridad del disolvente.	62
Tabla 8. Correlación entre la selectividad y los valores de la energía conformacional en la bibliografía y predichos por el campo de fuerza MMX.	63
Tabla 9. Contribuciones al valor de la energía estérica (MMX, Kcal/mol).	64
Tabla 10. Valores observados para las constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones H-4a, Hax-4 y Hec-4.	64
Tabla 11. Efectos NOE observados en la irradiación de los protones H-4a, H-3 y H-1' de los compuestos 168 y 169a-f .	65
Tabla 12. Energías relativas (Kcal/mol) predichas por el campo de fuerza MMX para los diferentes conformeros de las <i>N</i> -piridil-4- <i>R</i> -piperidinas.	67
Tabla 13. Energías (Kcal/mol) y poblaciones relativas (distribución de Boltzman a 110 °C) para los estados de transición de mínima energía obtenidos mediante el campo de fuerza MMX.	68
Tabla 14. Contribuciones al valor de la energía (MMX, Kcal/mol) para los estados de transición más estables en los casos a , e , y f .	70

1. Introducción teórica

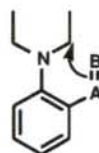
El "Efecto *tert*-amino"

El término "efecto *tert*-amino" fue propuesto en 1972 por Meth-Cohn y Suschitzky para generalizar una serie de reacciones de ciclación que experimentan las anilinas terciarias.¹ La característica fundamental de estas reacciones es la inesperada reactividad mostrada por grupos dialquilamino en anillos aromáticos que contienen un sustituyente insaturado en posición *orto*. Meth-Cohn y Suschitzky diferenciaron dos rutas para la formación de heterociclos mediante el "efecto *tert*-amino": la primera (I) comprende las ciclaciones producidas por la interacción del sustituyente insaturado en posición *orto* y el nitrógeno terciario, mientras que en la segunda (II), de mayor versatilidad, tiene lugar una interacción entre el sustituyente insaturado en posición *orto* y un grupo α -metileno al átomo de nitrógeno.

Figura 1: Tipos de interacción entre los grupos dialquilamino y el sustituyente insaturado en posición *orto* en el efecto *tert*-amino.



(I) : Interacción con el Nitrógeno terciario



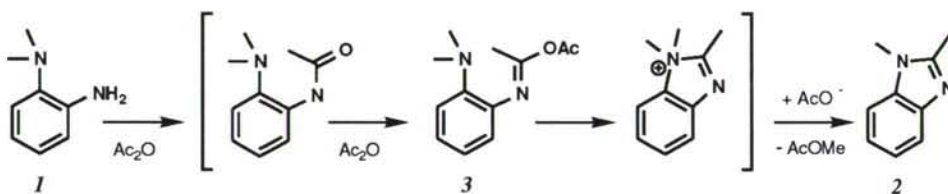
(II) : Interacción con grupos α -metileno

¹ Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211.

1.1. Interacciones del sustituyente en posición *orto* con el nitrógeno terciario.

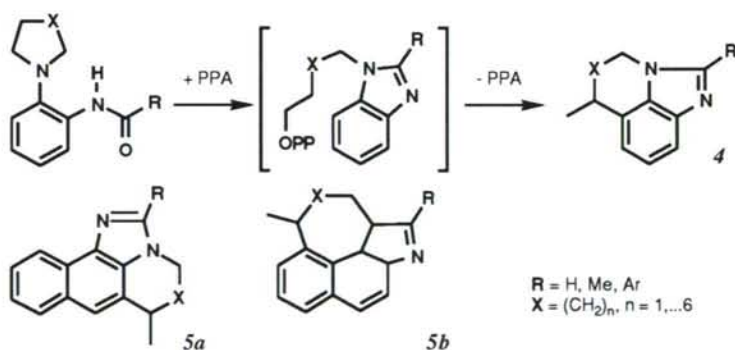
La síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-acilamino-dialquilanilinas proporcionó los primeros ejemplos de este tipo de interacción. Así, la primera reacción que se puede incluir bajo el término "efecto *tert*-amino" fue descrita por Pinow que, al intentar preparar el derivado acetilado de la *o*-aminodimetilanilina **1** mediante reflujo en anhídrido acético, obtuvo únicamente el benzimidazol **2**.² Meth-Cohn y Suschitzky explican este tipo de reacciones de ciclación mediante la participación de un intermedio tipo **3** que contiene un grupo imino que soporta un buen grupo saliente (acetato en este caso).

Esquema 1.1: Mecanismo propuesto para la formación del benzimidazol **2** en la acetilación de la aminodimetilaminoanilina.



Con posterioridad, Garner y Suschitzky comprobaron que la utilización de grupos dialquilamino cíclicos y ácido polifosfórico como disolvente permitía la obtención de benzimidazoles **4** ó naftimidazoles policíclicos **5a,b**.³

Esquema 1.2: Formación de benzimidazoles policíclicos.

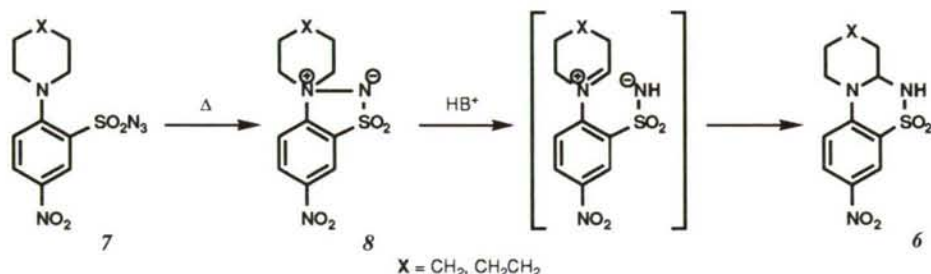


Más recientemente, se ha descrito la formación de benzotiadiazinas **6** por descomposición térmica de sulfonil azidas **7**. Esta transformación transcurre a través de un intermedio tipo espirobenzotiadiazol **8** resultante de la interacción entre el nitrógeno del grupo dialquilamino y el del sustituyente insaturado en posición *orto*.⁴

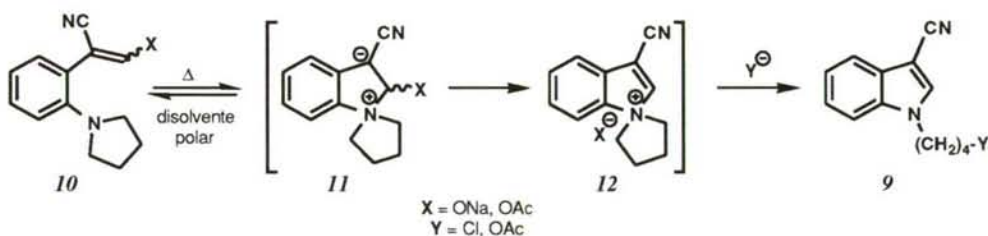
² Pinow, J.; Pistor, G. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1894**, 27, 602.

³ Garner, R.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1586.

⁴ Martin, O.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2451.

Esquema 1.3: Descomposición térmica de sulfonil azidas.

El nitrógeno terciario de las dialquilanilinas también puede interaccionar con grupos vinilo en posiciones *orto*. Así se ha descrito la preparación de diferentes *N*-alquilindoles **9** mediante la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilaminas **10** con las posiciones α y β del grupo vinilo ocupadas, respectivamente, por grupos atractores de electrones y buenos grupos salientes (CN y X en el Esquema 1.4). Los autores explican esta isomerización como consecuencia de una adición de Michael intramolecular del grupo amino terciario al doble enlace deficiente en carga, originándose un intermedio **11** que, al eliminar el grupo saliente X, evoluciona a un espirocompuesto **12**. El ataque de un nucleófilo sobre **12** rinde finalmente el 1-alquilindol **9**.⁵

Esquema 1.4: Formación de 1-alquilindoles por isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilaminas.

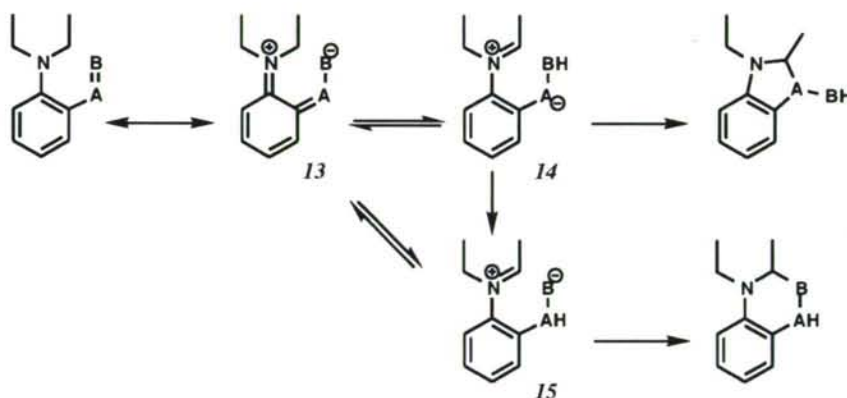
5 a. Dijkman, D.C.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Hale, C.G.; Harkema, S.; van Hummel, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2025. b. Dijkman, D.C.; Verboom, W.; Egberink, R.J.M.W.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3791.

1.2. Interacciones del sustituyente insaturado en posición *orto* con grupos α -metileno al nitrógeno terciario.

1.2.1. Mecanismo general.

Meth-Cohn y Suschitzky han propuesto un mecanismo general por el que se pueden interpretar las reacciones que transcurren a través de una interacción entre un grupo α -metileno al nitrógeno terciario y el sustituyente insaturado ubicado en posición *orto*. La mayor reactividad de los grupos α -metileno al nitrógeno, cuyos átomos de hidrógeno presentan una gran labilidad frente a procesos ácido-base o reordenamientos concertados, se considera consecuencia de la participación de formas resonantes del tipo **13** con el sustituyente $-A=B$ polarizado. Así, la naturaleza de $-A=B$ determina, bien la formación de intermedios iónicos del tipo **14** que evolucionan hacia la formación de nuevos ciclos de cinco miembros, bien del tipo **15** que deben conducir a sistemas heterocíclicos con un nuevo anillo de 6 miembros.

Esquema 1.5: Mecanismo general para la interacción a través de grupos α -metileno.



1.2.2. Ciclaciones en las que intervienen grupos $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{C}-$ o $-\text{NSO}_2$ como sustituyentes insaturados en posición *orto*.

La interacción entre los grupos nitroso y *tert*-amino, conocida desde el siglo pasado,⁶ se ha utilizado en la síntesis de benzo-, nafto-, pirido- y quinolinoimidazoles **16** mediante reducción en medio ácido de los *o*-nitroderivados correspondientes **17**.⁷ El calentamiento de los *o*-nitroderivados origina igualmente los productos **16**.^{8a} La temperatura requerida para lograr esta isomerización (220-240°C) se reduce considerablemente en medio ácido, lo que permite, por otra parte, el aislamiento de intermedios *N*-óxido **18**, difíciles de preparar por otros

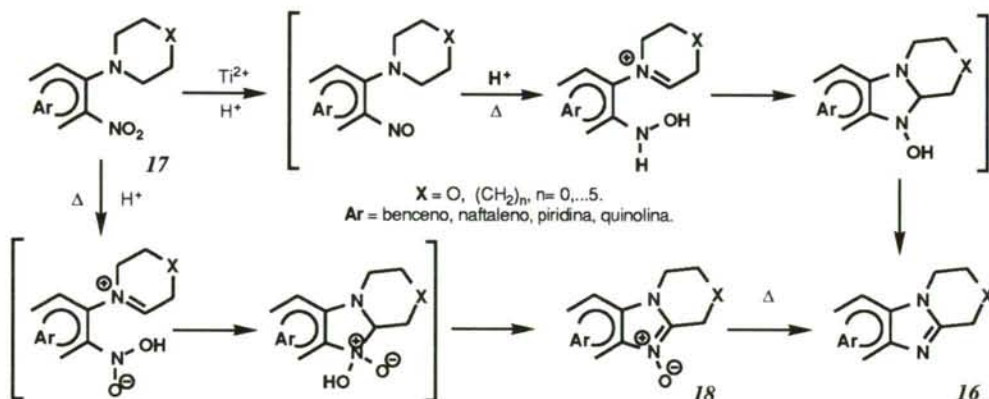
6 Pinnow, J.; Saemann, C. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1899**, 32, 2181.

7 a. Lauer, W.M.; Sprung, M.M.; Langkammerer, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 225. b. Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron* **1968**, 24, 4581.

8 a. Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3933.

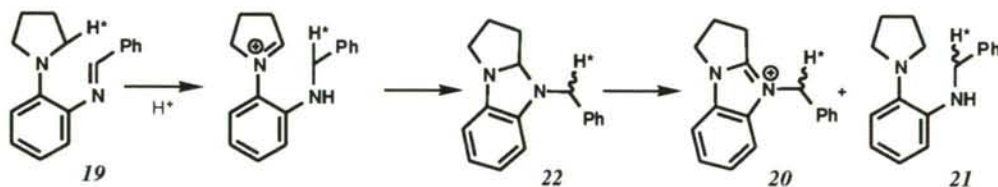
métodos. Esta isomerización también tiene lugar por vía fotoquímica, originándose los benzimidazoles *N*-óxido **18**, con buenos rendimientos, a través de un mecanismo diferente.^{8b} La utilización de ácidos de Lewis como catalizadores da lugar a los benzimidazol derivados **16**.^{8c}

Esquema 1.6: Interacción entre grupos *tert*-amino y grupos nitro o nitroso.



Las anilinas terciarias con un grupo azometino en posición *orto* **19** se transforman, rápida y cuantitativamente, en sales de benzimidazolio **20** y alquilaminoanilinas **21** (en cantidades equimoleculares) cuando se calientan en medio ácido.^{9a} En algunos casos, se han aislado como intermedios de reacción los dihidrobenzimidazoles **22**, cuya desproporción origina los productos finales. La utilización de marcaje isotópico en el sustrato y/o disolvente permitió comprobar la intramolecularidad del proceso de transferencia de hidrógeno que tiene lugar durante la formación del intermedio **22**.^{9b}

Esquema 1.7: Interacción entre grupos *tert*-amino y azometino.



La interacción de las *tert*-anilinas con grupos azo en posición *orto* fue descubierta accidentalmente por Price¹⁰ cuando observó la formación de complejos de cobalto (IV) y 1-metilbenzimidazol en la descomposición térmica de otros complejos del mismo metal con dimetilamino azobenceno como ligando. De manera análoga, Meth-Cohn y Suschitzky

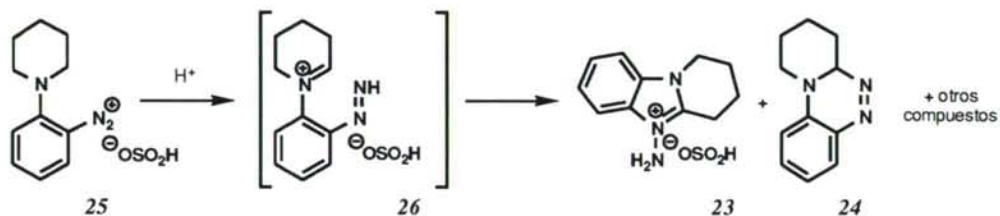
^{8 b} Schönberg, A.; Schenk, G.O.; Neumüller, O.A. "Preparative Organic Photochemistry", p. 266 y referencias allí citadas. Springer, Berlin, 1968. c. Grantan, R.K.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., C* **1969**, 70.

^{9 a} Grantham, R.K.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., C* **1969**, 1444. b. Grantham, R.K.; Meth-Cohn, O.; Nagui, M.A. *J. Chem. Soc., C* **1969**, 1444.

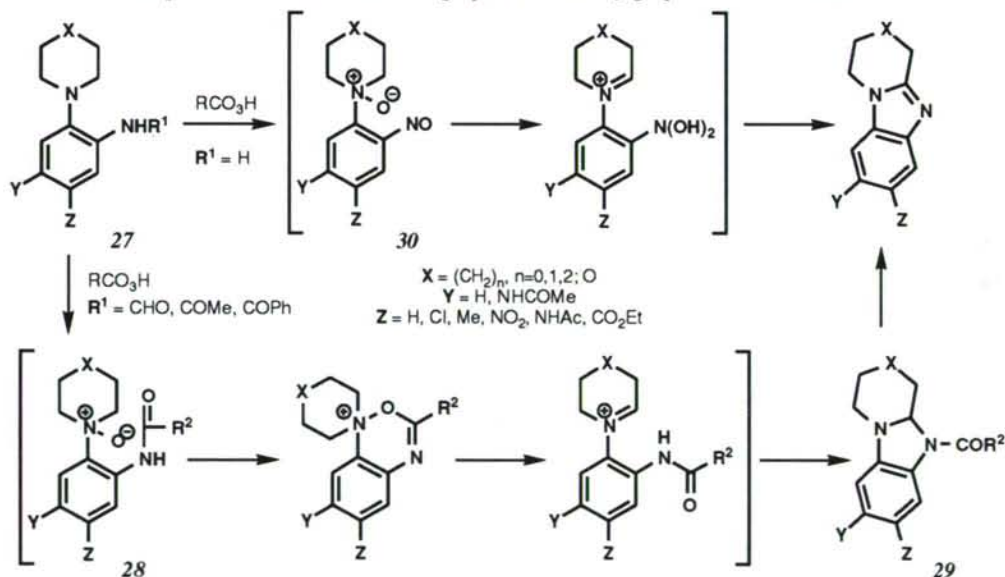
¹⁰ Price, R. *J. Chem. Soc., A* **1967**, 521 y 2048.

obtienen sulfamatos de benzimidazolio **23** y triazinas **24** como productos mayoritarios en la descomposición de diazosulfonatos **25** en medio ácido. La presencia de estos productos de reacción se interpreta como una consecuencia de la participación de intermedios imónicos del tipo **26**.¹¹ Más recientemente, Kirschke y *col.* han descrito la síntesis de [1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazoles a partir de otros azocompuestos.¹²

Esquema 1.8: Interacción entre grupos *tert*-amino y azo.



Esquema 1.9: Interacción entre grupos *tert*-amino y grupos amino o acilamino.



Spiegel y Kaufman y, posteriormente, Nair y Adams describieron la obtención de benzimidazoles en la reacción de *o*-amino-*tert*-anilinas (**27**, $R^1 = H$) con perácidos.¹³ Meth-Cohn y Suschitzky observaron que la oxidación progresaba más fácilmente sobre *o*-acil-*tert*-anilinas (**27**, $R^1 = CHO, COMe, CPh$) a través de intermedios tipo *N*-óxido **28** y acilhidro benzimidazol **29**. Estos autores, por analogía, explican la oxidación de *o*-amino-*tert*-anilinas mediante la intervención de compuestos tipo *o*-nitroso-*N*-óxido **30**, compuestos

11 Ainsworth, D.P.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., C* **1968**, 923.

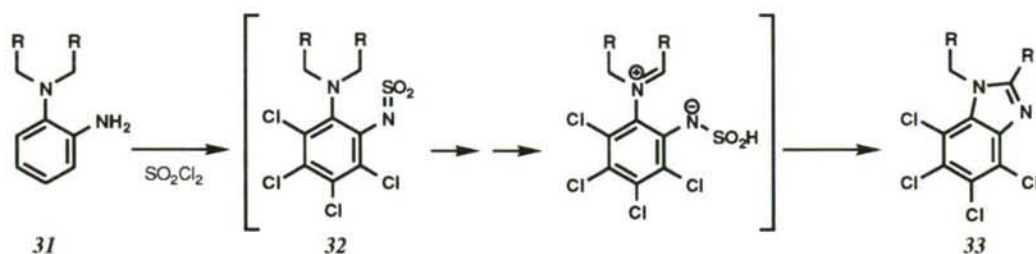
12 Kirschke, K.; Möller, A.; Schmitz, E.; Kuban, R.J.; Schultz, B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4281.

13 a. Spiegel, L; Kaufman, H. *Ber. Deut. Chem. Ges* **1908**, 41, 679. b. Nair, M.D., Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 82, 3518.

que se reorganizan a sales de *N*-óxido y cuya deoxigenación origina finalmente benzimidazoles (de modo similar a la descrita para la isomerización de *o*-nitro-*tert*-anilinas **17** en medio ácido, Esquema 1.6, pág. 6).¹⁴

El tratamiento de 2-amino-*N,N*-dialquilanilinas **31** con cloruro de sulfuro, como medio de preparación de *N*-sulfonilamino derivados **32**, dio lugar a la cloración y ciclación de los mismos, originándose los tetraclorobenzimidazoles **33**. El procedimiento es también aplicable a *o*-morfolinilaminopiridinas, quinolinas y antracenodionas, que originan imidazoles condensados de manera análoga.¹⁵

Esquema 1.10: Interacción entre grupos sulfonilamino y *tert*-amino.



1.2.3. Ciclaciones en las que intervienen dobles enlaces carbono-carbono como sustituyentes en posición *orto*.

Aunque en la definición original del efecto *tert*-amino propuesta por Meth-Cohn y Suschitzky, el sustituyente insaturado $\text{A}=\text{B}$ en posición *orto* (Fig. 1, pág. 2) debía presentar al menos un heteroátomo y el doble enlace central siempre constituía parte de un sistema aromático, trabajos posteriores realizados por Reinhoudt, Verboom y *col.*¹⁶ han extendido este tipo de reacción sobre compuestos con un grupo vinilo como sustituyente insaturado en posición *orto* y en los que el doble enlace central también puede formar parte de un sistema enamina o heteroaromático. Estos resultados suponen un nuevo método de formación de enlaces carbono-carbono por inserción sobre grupos NCH_2 no activados y sin necesidad de su modificación a grupos nitrosoamina o formamidina (tal como proponía la literatura existente)¹⁷. Además, la utilización de grupos dialquilamino quirales ha permitido a dichos autores la descripción de uno de los pocos procesos existentes de α -alquilación asimétrica o "Auto-reproducción de quiralidad"¹⁸ en ausencia de auxiliares quirales.

14 a. Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4666. b. Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., C* **1971**, 1356. c. Meth-Cohn, O.; Smalley, R.K.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1666.

15 Martin, J.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4495.

16 Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; *Recl. Trav. Pays-Bas* **1990**, 109, 311 y referencias allí citadas.

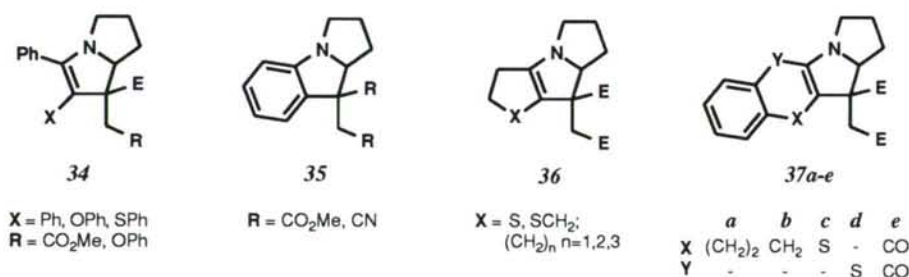
17 a. Seebach, D.; Enders, D. *Angew. Chem.* **1975**, 87, 1. b. Meyers, A.L.; Edwards, Ph.D.; Rieker, W.F.; Bailey, Th.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3270.

18 a. Seebach, D.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2074. b. Seebach, D.; Aebi, J.D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 144. c. Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1243.

1.2.3.1. Formación de ciclos de cinco miembros.

Las primeras reacciones de ciclación con un grupo vinilo como sustituyente insaturado en posición *orto* fueron descritas por Reinhoudt y *col.*¹⁹ cuando estudiaban la reactividad de enaminas frente a acetilenos deficientes en carga. Así, estos autores observaron que cuando se hacían reaccionar pirrolidinilenaminas con dimetil acetilenodicarboxilato (DMAD) en disolventes polares, en lugar de la esperada reacción de cicloadición [2+2] seguida de isomerización a 1,3-dienamina (frecuentemente utilizada en síntesis²⁰) se obtenían pirrolizinas con alto rendimiento.

Figura 2: Pirrolizinas obtenidas en la reacción de pirrolidinilenaminas con DMAD.²¹



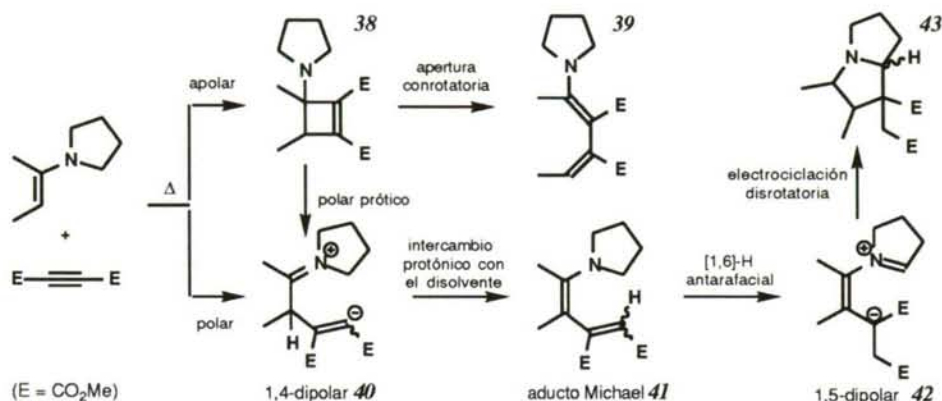
De esta forma, la obtención de pirrolizinas **34**; pirrolo[1,2-*a*]indoles **35**; tieno[2,3-*b*]-, tiopirano[3,4-*b*]-, ciclopenta[*b*]-, ciclohexa[*b*]- y ciclohepta[*b*]pirrolizinas **36**; indeno[2,1-*b*]-, benztieno[2,3-*b*]pirrolizinas y benzo[*g*]pirrolo[1,2-*a*]indol **37a-e** (Figura 2) por reacción de DMAD con diferentes enaminas de cetonas cíclicas o alicíclicas²¹ se ha racionalizado tal como se representa en el Esquema 1.11. Inicialmente, la cicloadición [2+2] entre la pirrolidinilenamina y DMAD origina los ciclobutenos **38**. En disolventes apolares, una apertura conrotatoria da lugar a las 1,3-dienaminas **39**, mientras que en disolventes polares la conversión a un intermedio 1,4-dipolar **40**, fuertemente solvatado, es mucho más rápida. La protonación de **40** por el disolvente origina el aducto de Michael (*E/Z*)-**41** que sufre una migración [1,6] antarafacial de hidrógeno para formar el intermedio 1,5-dipolar **42**, cuyo extremo negativo se encuentra estabilizado por la presencia de un grupo atractor de electrones (E = CO₂Me). Finalmente, una electrociclación disrotatoria de este intermedio conduce a la pirrolizina **43**.

19 a. Reinhoudt, D.N.; Trompenars, W.P.; Greevers, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4777. b. Reinhoudt, D.N.; Greevers, J.; Trompenars, W.P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1351. c. Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Reinhoudt, D.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 669.

20 a. Kuehe, M.E. "Enamines: Synthesis, Structure and Reactions" (A.G. Cook, Ed.) Dekker, New York, p. 313. b. Reinhoudt, D.N. "Advances in Heterocyclic Chemistry" (R. Katritzky and A.J. Boulton, Ed.) Academic Press, New York, **1977**, Vol. 21, p. 253.

21 a. Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4775. b. Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Visser, G.W.; Trompenars, W.P.; Harkema, S.; van Hummel, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1341. c. Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Visser, G.W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 269.

Esquema 1.11: Mecanismo propuesto para la formación de pirrolizinas a partir de dialquilenaminas y DMAD.



El tándem de reacciones pericíclicas, con formación de un intermedio 1,5-dipolar que sufre un proceso de electrociclación, representó una nueva vía de formación de pirrolizinas, aunque este principio de reacción contaba con algunos precedentes bibliográficos en la preparación de heterociclos de 5 miembros.²²

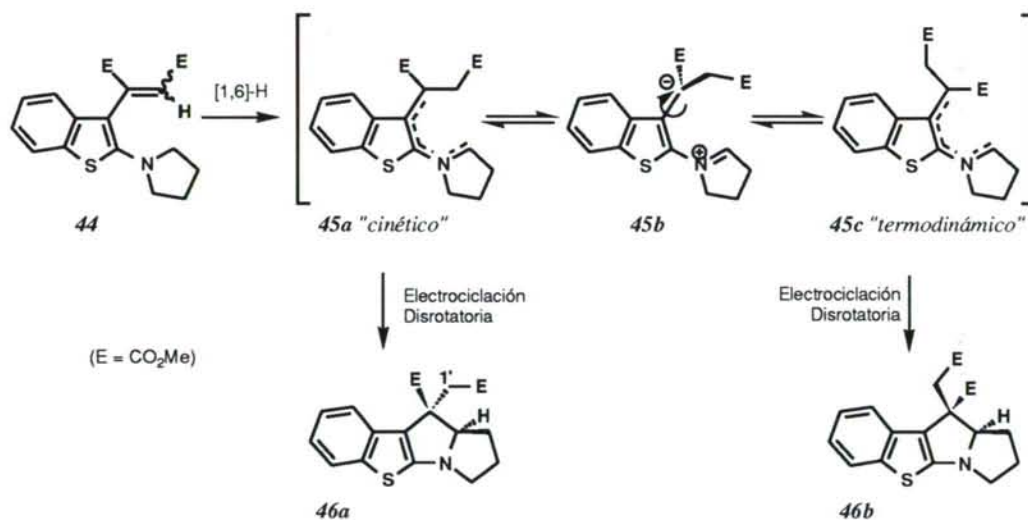
La participación de los intermedios tipo 3-(1-pirrolidinil)-ciclobutano **38** y aducto de Michael **41** se ha comprobado mediante su aislamiento y caracterización, en algunos casos, o por la detección transitoria de sus señales de absorción características mediante espectroscopía de RMN. El mecanismo de la conversión de los aductos de Michael **41** en las correspondientes pirrolizinas **43** mediante el tándem de reacciones concertadas ha sido concluyentemente demostrado por Reinhoudt y *col.* al estudiar la isomerización de {2-(1-pirrolidinil)benzo[*b*]tien-3-il}-2-butenodioatos **44** (Esquema 1.12, pág. 11).^{21a} Experimentos con marcaje isotópico sobre los compuestos o el disolvente permitieron comprobar la intramolecularidad del proceso de transferencia de hidrógeno, así como su participación en la etapa determinante del proceso: la isomerización de **44** tetradeuterado en las posiciones α al nitrógeno originó compuestos con la misma fórmula molecular, mientras que no se observó la incorporación de marcaje cuando el proceso de isomerización se realizó en disolventes deuterados. Además, cuando las condiciones de reacción no permitían el progreso de la isomerización no se observó variación en la posición del marcaje. La mayor velocidad de reacción observada cuando la isomerización se realizó en disolventes polares (Tabla 1, pág. 12) también se puede interpretar como una consecuencia de la formación de los intermedios dipolares **45** en la etapa determinante del proceso.

²² a. Speckamp, W.N.; Veenstra, S.J.; Dijkink, J.; Fortgens, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4643. b. Kanner, C.B.; Pandit, U.K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3519. c. Falling, S.N.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1260 y **1982**, *47*, 2404. d. Akiba, M.; Ikuta, S.; Takada, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 817.

²¹ a. Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775.

Aunque la formación de los intermedios 1,4-dipolares **45** a partir del aducto de Michael **44** requiere formalmente una migración sigmatrópica [1,6]-H, la contribución con dos electrones del átomo de nitrógeno al sistema π hace que éste sea electrónicamente equivalente al de un proceso [1,7]-H sobre el sistema totalmente carbonado. De acuerdo con los principios de simetría orbital, para los sistemas triénicos la migración del átomo de hidrógeno debe de ser antarafacial, con participación de un estado de transición con una configuración *cisoides* de los dobles enlaces implicados.²³ Este requerimiento permite explicar la mayor velocidad de reacción exhibida por el isómero (*E*) del aducto de Michael **44**, con una interacción estérica entre los grupos ester y pirrolidino que fuerza una conformación tipo hélice, similar a la del estado de transición requerido para la migración de hidrógeno.

Esquema 1.12: Mecanismo propuesto para la formación regio y estereoselectiva de benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirrolizinas.



La formación de las benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirrolizinas **46** a partir de los intermedios **45** requiere la formación de un enlace carbono-carbono con introducción de dos nuevos centros quirales. Esta etapa puede transcurrir mediante una adición de un carbanión al doble enlace imónico, o bien mediante un proceso de electrociclación disrotatoria del sistema de 6 electrones π . Este segundo modo de reacción es el único compatible con la dependencia que se observó entre la estereoselectividad del proceso y la polaridad del disolvente empleado (Tabla 1, pág. 12). Esta dependencia se puede interpretar admitiendo la participación de un intermedio dipolar no conjugado **45b**, resultado de un equilibrio entre los intermedios "cinético" **45a** y "termodinámico" **45c**. El intermedio **45a**, consecuencia de la migración a través de un estado de transición helicoidal, se encuentra desestabilizado en disolventes

23 a. Spangler, C.W. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187. b. Schlatman, J.L.M.A.; Pot, J.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1173. c. Heimgartner, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 173 y **1972**, *55*, 1385.

apolares y mediante una electrociclación disrotatoria origina exclusivamente el isómero *trans*-**46a**. La mayor estabilidad de **45a** y del intermedio no conjugado **45b** en disolventes polares hace posible un equilibrio de estereomutación con el intermedio "termodinámico" **45c** (con menor interacción estérica en los extremos del sistema π entre los grupos voluminosos CH_2E y NCH_2CH_2) permitiendo, por consiguiente, la formación de mezclas *trans*-**46a** + *cis*-**46b**. De esta forma, el grado de selectividad obtenido en la isomerización depende de las velocidades relativas de estereomutación y electrociclación de los dipolos **45a** y **45c** en los distintos disolventes. La transformación de los isómeros tetradeuterados en las posiciones α al átomo de nitrógeno de los aductos de Michael (*E*) y (*Z*)-**44** en las correspondientes pirrolizidinas **46a,b** resultó ser estereoselectiva con respecto al nuevo centro quiral en la posición 1'. Este resultado establece inequívocamente que la electrociclación del intermedio 1,5-dipolar ocurre sobre la conformación helicoidal en la que el átomo de hidrógeno es transferido, sin que se equilibren las dos posibles imágenes especulares de la hélice durante el proceso de estereomutación.

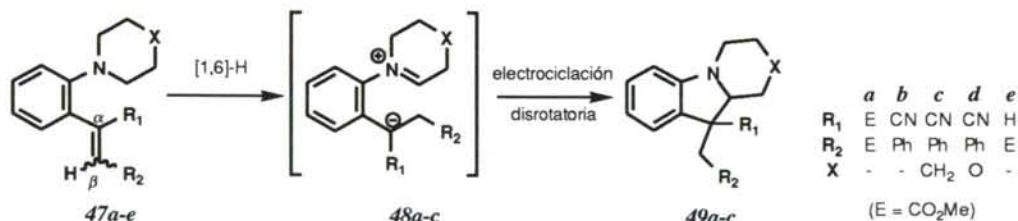
Tabla 1: Isomerización del aducto de Michael (*E*)-**44** en disolventes de distinta polaridad.^(*)

disolvente	temperatura (°C)	tiempo de reacción (h)	relación 46a:46b
tolueno	110	15	0:100
tolueno/AcOH	110	15	15:85
CH_3CN	81	48	33:67
$\text{CH}_3\text{CN}+\text{ZnCl}_2$	81	16	67:33
<i>n</i> -BuOH	118	15	67:33
AcOH	100	15	94:6

(*) Tomado de Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105,

Una vez establecido el mecanismo de la isomerización, Reinhoudt y *col.* estudiaron la influencia de la naturaleza del grupo dialquilamino, y del tipo y posición de los sustituyentes sobre el doble enlace insaturado o sobre el anillo aromático en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **47**, **50** y **53** (Esquemas 1.13, 1.14 y 1.15).

Esquema 1.13: Isomerización térmica de 2-*N,N*-dialquilanilinas **47a-e**.

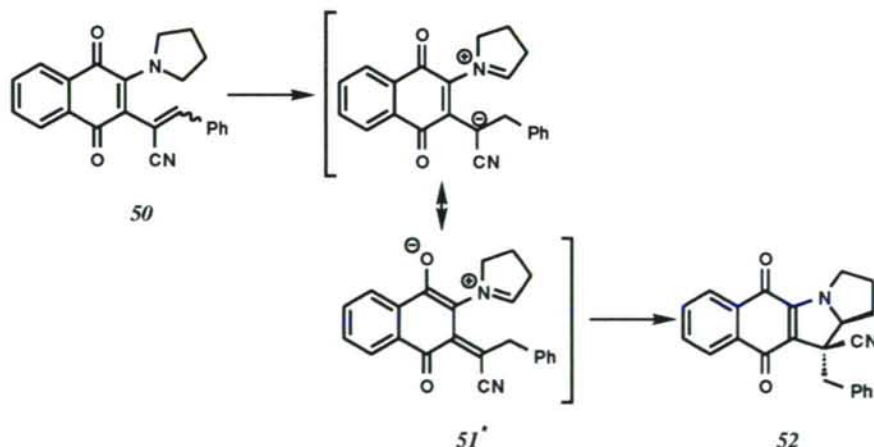


La formación de los compuestos **49** como mezclas en las que predomina el diastereoisómero *cis* en mayor o menor cuantía dependiendo de las condiciones de reacción, se racionaliza

mediante un proceso similar al explicado para los benzo[*b*]tiofenoderivados en el Esquema 1.12.^{21c} En este caso, los autores no han podido determinar la configuración del grupo vinilo en el isómero que sufre la migración [1,6]-H, pues se observa la interconversión entre las formas *E* y *Z* en las condiciones de isomerización. Puesto que la migración sigmatrópica es la etapa determinante del proceso, la estabilización del intermedio **48** que origina disminuirá la energía de activación requerida, haciendo el proceso de isomerización más rápido. Para Reinhoudt y *col.*, la estabilidad del "extremo positivo" del intermedio **48** depende fundamentalmente de la eficacia del solapamiento entre el par de electrones del átomo de nitrógeno y el sistema π del anillo aromático adyacente. Effenberg²⁴ ha demostrado mediante correlación entre el desplazamiento químico y la densidad electrónica del sistema π para dialquilaminobencenos que el potencial dador del átomo de nitrógeno decrece en la serie pirrolidina>piperidina>morfolina. Este efecto debe explicar la menor rapidez de la isomerización de **47c** ($X = \text{CH}_2$) respecto a **47b** ($X = -$) y porqué **47d** ($X = \text{O}$) no reacciona en absoluto. La estabilización del "extremo negativo" del intermedio dipolar **48** requiere al menos la presencia de un grupo atractor de electrones en la posición α del doble enlace vinílico. Esto explica la ausencia de reacción para el compuesto **47e** ($R_1 = \text{H}$) tanto en disolventes apolares como polares y con o sin la presencia de ácidos de Lewis.

La presencia de una función *p*-quinona sobre los compuestos **50** aumenta considerablemente la velocidad de su isomerización debido a la estabilización del extremo negativo del intermedio 1,5-dipolar mediante la participación de la forma resonante **51***. Esta participación también hace al intermedio 1,5-dipolar más rígido, por lo que la estereomutación es más difícil y por tanto el proceso de electrociclación conduce exclusivamente a los isómeros *trans*-**52**.²⁵

Esquema 1.14: Isomerización térmica de 2-(1-pirrolidinil)-1,4-naftoquinonas **50**.



24 Effenberg, F.; Fischer, P.; Schoeller, W.W.; Stohrer, W.-D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2409.

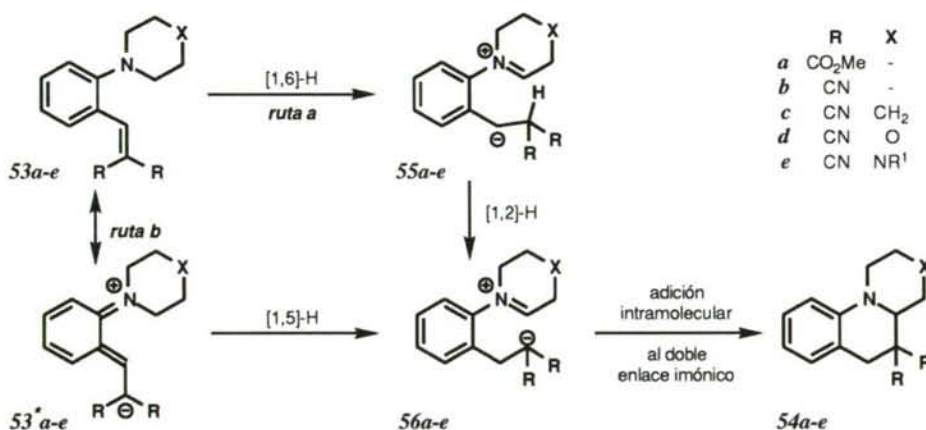
25 a. Orlemans, E.O.M.; Lammerink, B.H.M.; van Veggel, F.C.J.M.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2278. b. Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Lammerink, B.H.M.; Orlemans, E.O.M.; van Veggel, F.C.J.M.; Lelieveld, P. *Anti-Cancer Drug Design* **1987**, *2*, 271.

21 c. Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Visser, G.W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269.

1.2.3.2. Formación de ciclos de seis miembros.

Aunque el calentamiento de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas cuyo grupo vinilo soporta un único grupo atractor de electrones en la posición β (**47e**, Esquema 1.13) no evoluciona a productos ciclados, la presencia de dos grupos atractores de electrones en las posiciones β del grupo vinilo origina una reactividad completamente distinta a la hasta ahora descrita. Así, cuando se calientan el propanodioato **53a** o los aductos de malononitrilo **53b-d** en disolventes polares se produce su transformación en los compuestos **54a-d** que presentan un nuevo ciclo de 6 miembros. De esta manera, Reinhoudt y *col.* han descrito la preparación de hexahidropirrólo[1,2-*a*]quinolina **54a,b**; hexahidrobenczo[*c*]quinolizina **54c** o hexahidro[1,4]oxazino[1,2-*a*]quinolina **54d**,^{21c} estructuras heterocíclicas desconocidas (casos *a* y *b*) u obtenidas en bajos rendimientos mediante secuencias sintéticas muy largas (casos *c* y *d*). Diversas hexahidropirrazino[1,2-*a*]quinolinas poseen propiedades hipotensiva, depresiva del SNC y bactericida,²⁶ por lo que nuevos compuestos como la serie **54e** ($X = NR^1$, $R^1 =$ alquil o aril) se han preparado utilizando este principio de reacción.²⁷

Esquema 1.15: Mecanismos propuestos para la formación de las quinolinas **54a-d** por isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **53a-d**.



Atendiendo al mecanismo general propuesto por Meth-Cohn y Suschitzky para este tipo de procesos (Esquema 1.5, pág. 5), una migración antarafacial [1,6]-H sobre el compuesto **53** da lugar al intermedio 1,5-dipolar **55** que tras una migración [1,2]-H origina el zwitterión **56**, de mayor estabilidad. La adición intramolecular del carbanión al doble enlace imónico originaría finalmente los productos tricíclicos **54**. Sin embargo Reinhoudt y *col.* consideraron desde un principio más viable una segunda ruta (*b*) que comprenda como primera etapa una

26 a. Richards, H. C. "Medicinal Chemistry, The Role of Organic Chemistry in Drug Research", (Roberts, S. M., Price, B. J. Eds), Academic Press, London 1985, p. 271. b. Huff, J. R.; King, S. W.; Saari, W. S.; Springer, J. P.; Martin, G. E.; Williams, M. J. *Med. Chem.* 1985, 28, 945.

27 Nijhuis, W. H. N.; Verboom, W.; Peinhoudt, D. N. *Synthesis* 1987, 641.

21 c. Reinhoudt, D. N.; Verboom, W.; Visser, G. W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 269.

migración suprafacial [1,5] de hidrógeno sobre la forma resonante **53**^{*}. Este proceso, aunque más lento según la bibliografía existente para los análogos totalmente carbonados,²⁸ da lugar, en este caso, a un intermedio dipolar **56**, cuyo "extremo negativo" se encuentra altamente estabilizado por la presencia de los dos grupos atractores de electrones ($R = \text{CN}$ o CO_2Me). Puesto que las migraciones [1,2] de hidrógeno transcurren de forma no concertada,²⁹ la no incorporación de marcaje cuando se realizó la isomerización de los compuestos **53** en *n*-BuOD elimina virtualmente la ruta (*a*), basada en el mecanismo general propuesto por Meth-Cohn. Al contrario que los compuestos **47** (Esquema 1.13, pág. 12), los piperazino y morfolino derivados **53d,e** sí experimentan la isomerización térmica al ser calentados en disolventes polares. Este diferente comportamiento se explica por una mayor estabilización del "extremo negativo" del intermedio dipolar (presencia de dos grupos electronegativos), que compensa el efecto desestabilizador del grupo X sobre el "extremo positivo" del zwitterión. El efecto desestabilizador se refleja así en la necesidad de tiempos de reacción más largos. El estudio cinético de este tipo de ciclaciones confirmó la participación de una migración [1,5] de hidrógeno intramolecular en la etapa determinante de la isomerización. Así se observó una clara influencia del disolvente, la ausencia de incorporación o pérdida de marcaje cuando la isomerización se realizó en disolventes deuterados, y un evidente efecto isotópico. Sin embargo el desplazamiento puede no ser sigmatrópico, pues cálculos semiempíricos (AM1) que simulan la transferencia del átomo de hidrógeno evidencian una separación de cargas que no permite excluir la posibilidad de una transferencia intramolecular directa de hidrógeno con carga parcial negativa, similar a una reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley intramolecular.³⁰

1.2.3.3. Aspectos regio y estereoselectivos en la formación de ciclos de seis miembros.

El mecanismo propuesto resulta perfectamente concordante con la regio y estereoselectividad observada en la formación de ciclos de 6 miembros: la elección adecuada de los sustituyentes R^1 sobre el carbono α del grupo vinilo y R^2 sobre el grupo α -metileno adyacente al nitrógeno permite dirigir el curso de la isomerización.³¹

Cuando R^1 es hidrógeno o metilo y R^2 es un grupo alquilo no muy voluminoso, como metilo o etilo, la isomerización térmica de las 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **57a,c** transcurre regioespecíficamente, originándose únicamente los productos **58a,c** que presentan el grupo

28 Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 258.

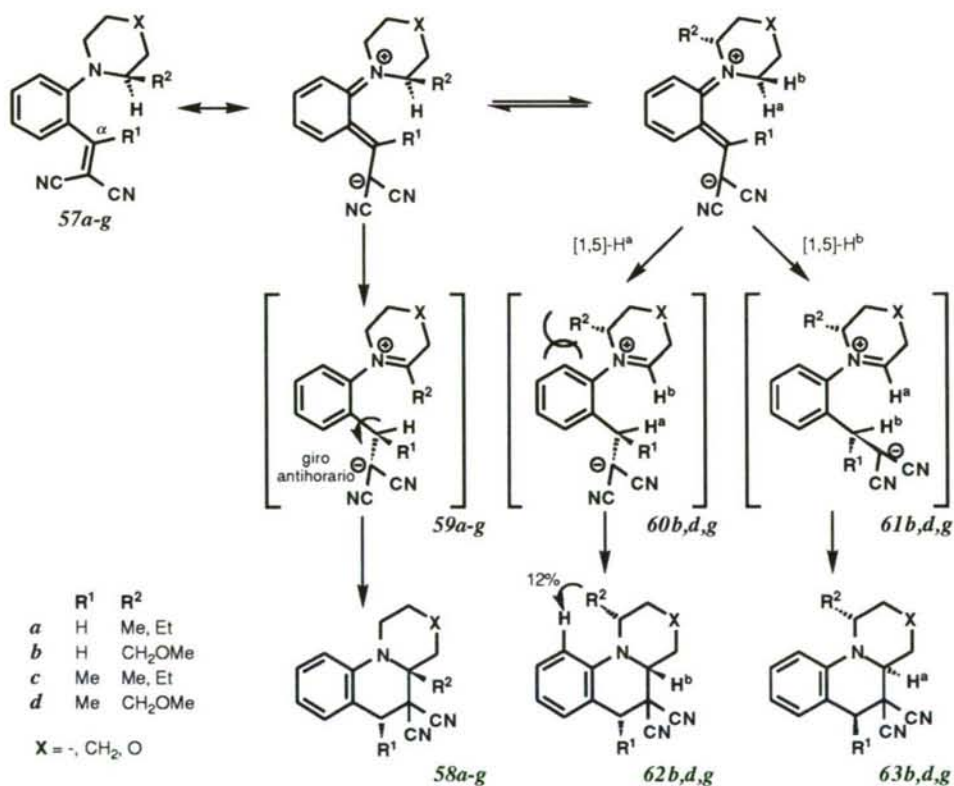
29 Gilchrist, T.L.; Storr, R.C. "Organic Reactions and Orbital Symmetry", 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge **1970**, p. 263.

30 Groenen, L.C.; Verboom, W.; Nijhuis, W.H.N.; Reinhoudt, D.N.; van Hummel, G.J.; Feil, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4637.

31 a. Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3136. b. Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 199. c. Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; van Hummel, G.J.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 209.

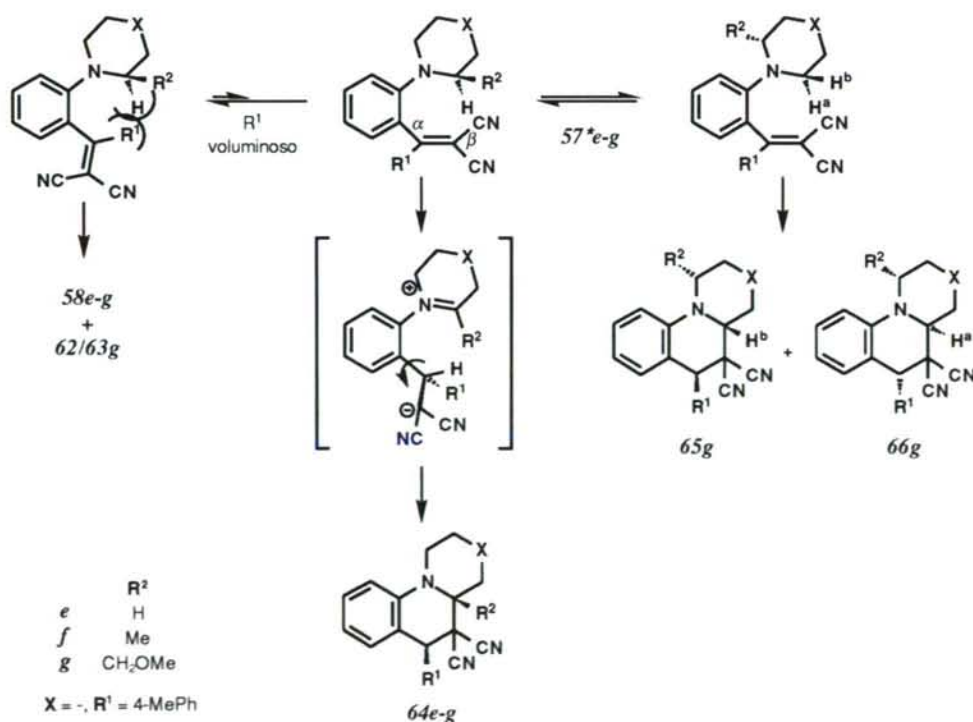
R^2 sobre el átomo de carbono cabeza de puente. Esta especificidad se debe a una mayor facilidad en la migración del átomo de hidrógeno sobre el grupo α -metino que soporta el sustituyente R^2 , pues conduce a un intermedio 1,5-dipolar **59a,c** con un grupo imónico tetrasustituido en su "extremo positivo". Estos intermedios resultan de mayor estabilidad que los dipolos **60a,c** y **61a,c** (con grupos imonio trisustituídos en su "extremo positivo"), que serían consecuencia de la migración de los átomos de hidrógeno H^a o H^b situados sobre el grupo α -metileno. Sin embargo, cuando R^2 es el radical metoximetilo, un grupo más voluminoso y que estabiliza menos electrónicamente a los dobles enlaces imónicos, la estabilidad de los intermedios 1,5-dipolares **59b,d** y **60,61b,d** es similar, por lo que se originan con velocidades similares y la reacción pierde la regioespecificidad, dando lugar a mezclas de los productos **58/62/63b,d**. La relación entre los productos **62** y **63** dependerá de la relación entre las velocidades de migración de H^a y H^b , o de la estabilidad relativa entre los intermedios dipolares **60** y **61**. Dado que existe una mayor interacción estérica entre el grupo R^2 y H-9 tanto en los intermedios **60** como en los productos **62** (la proximidad ha sido comprobada mediante experimentos NOE) con respecto a los compuestos **61** y **63**, el proceso de migración de H^b resulta mas favorable, y **63** es mayoritario sobre **62**.

Esquema 1.16: Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **57a-g** (I).



Cuando **57a,c** es ópticamente puro, la reacción transcurre además de forma estereoespecífica dando lugar a los compuestos **58a,c** enantioméricamente puros, con retención de configuración sobre el centro quiral en el carbono cabeza de puente. Aunque durante el proceso de isomerización, tras la migración sigmatrópica la quiralidad original desaparece, en la etapa de ciclación se recupera enantioselectivamente, pues permanece transitoriamente almacenada en un único intermedio 1,5-dipolar "helicoidal-antihorario". Esto es así puesto que la migración sigmatrópica transcurre enantioselectivamente en forma suprafacial, y no hay equilibrio en el sentido de giro del intermedio helicoidal, por lo que la rápida adición del carbanión al doble enlace imónico transcurre siempre por la misma cara de la molécula que liberó el átomo de hidrógeno. La especificidad del sentido de giro del carbanión se inicia con la aproximación disrotatoria de los extremos implicados en el desplazamiento del átomo de hidrógeno, y se mantiene durante la adición nucleófila favorecido por la atracción electrostática entre las cargas opuestas originadas. De esta forma, en los productos ciclados el sustituyente en el átomo cabeza de puente y el átomo de hidrógeno que ha sufrido la migración sigmatrópica se encuentran en el mismo lado de la molécula. Así, el proceso de ciclación permite la introducción enantioselectiva de un segundo centro quiral sobre la posición bencílica siempre que R^1 es distinto de hidrógeno. Para los compuestos **57b,c**, ópticamente puros, la isomerización térmica conduce a mezclas de regioisómeros enantioméricamente puros, **58/62/63b,d**, mediante un proceso similar al descrito.

Esquema 1.17: Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **57a-g** (II).



Cuando R^1 es un grupo muy voluminoso, como 4-metilfenilo, la ciclación de los compuestos **57e-g** origina, además de los esperados **58e-g** (y **62/63g** si R^2 es metoximetileno), los productos **64e-g** (y **65/66g** si R^2 es metoximetilo) en los que el grupo sobre el carbono cabeza de puente y el hidrógeno en la posición bencílica (que ha sufrido el desplazamiento) se encuentran en lados opuestos de la molécula (ver esquemas 1.16 y 1.17). La formación de estos compuestos no implica la pérdida de la estereoselectividad en el desplazamiento [1,5] de hidrógeno, sino que puede racionalizarse mediante el mismo mecanismo asumiendo la participación de otros conformeros **57*e-g** en los que el impedimento estérico entre el grupo dialquilamino y el sustituyente voluminoso R^1 sobre el carbono α del grupo vinilo hace que éste prefiera orientar su carbono β hacia el grupo amino (ver Esquema 1.17).

Estos resultados, que se presentan de forma resumida en la Tabla 2, representan un ejemplo único del concepto "Auto-reproducción de quiralidad" ¹⁸ en el que no se requiere la presencia de auxiliares quirales, como es habitual en procesos de α -alquilación asimétrica. Al igual que en la síntesis de ácidos carboxílicos α -heterosustituídos, en la que Seebach y *col.* introdujeron el concepto, la quiralidad sobre el centro sp^3 que reacciona desaparece transitoriamente, pero el almacenamiento de la información mediante un efecto conformacional o un nuevo centro quiral permite que tenga lugar la reacción altamente estereoespecífica sobre el centro quiral original.

Tabla 2: Rendimientos (%) obtenidos en la isomerización de las 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **57a-g**.^(*)

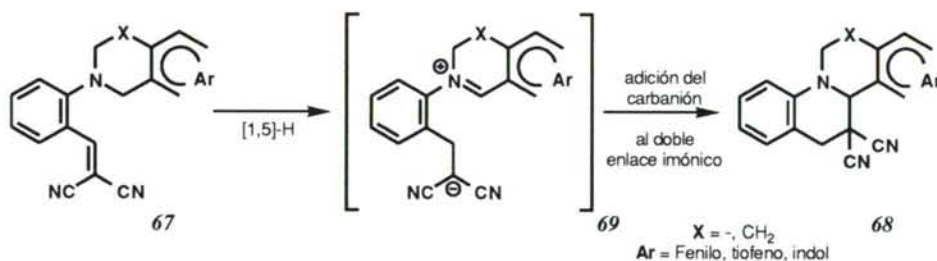
<i>X</i>	<i>a</i> - CH ₂ O			<i>b</i> - CH ₂			<i>c</i> - CH ₂ O			<i>d</i> - CH ₂		<i>e</i> -	<i>f</i> -	<i>g</i> -
58	85	80	75	46	71		79	88	63	33	56	72	75	15
62				17	12					6	8			14
63				19	12					35	28			39
64								27				16	1	1
65														2
66														1

^(*) Tomado de Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 199 y 209.

1.2.3.4. Formación de compuestos Tetra- y Pentacíclicos.

El principio de formación de ciclos de 6 miembros ha sido también aplicado a la síntesis de compuestos tetra- y pentacíclicos.³² La isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **67** transcurre también de forma regioselectiva, con reacción exclusiva sobre la posición bencílica de los grupos dialquilamino, originándose los derivados de quinolina y quinolizina **68**. La selectividad se debe a la intervención de intermedios 1,5-dipolares **69** que presentan su "extremo positivo" estabilizado por el sistema aromático adyacente. Este efecto se refleja asimismo en la velocidad de isomerización de los compuestos **67**, superior a la de los derivados análogos de pirrolidina **53b** o piperidina **53c** (Esquema 1.15, pág. 14).

Esquema 1.18: Formación de compuestos tetra y pentacíclicos por isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **67**.



Otras estructuras heterotetracíclicas, derivadas de quinolina **70a**, quinolizina **70b,d**, indolizina **70c** o indol **71a** se han sintetizado aplicando el mismo principio de reacción sobre las 2-vinilenaminas **72** y **73**.³³ En estos casos, la reacción de las enaminas **74a-d** con metoximetilnomalononitrilo ³⁴ permite la preparación de aductos de Michael **72a-d** similares a los compuestos **41** (Esquema 1.11, pág. 10) pero con dos sustituyentes atractores de carga, en las posiciones β del grupo vinilo, que pueden hacer posible la formación del nuevo ciclo de 6 miembros. De forma similar, la reacción del tricrianovinil etéler ³⁵ con la enamina de la α -tetralona **74a** permitió preparar la 2-vinilenamina **73a**, estructuralmente dispuesta para originar tanto un nuevo ciclo de 6 miembros (mediante el tandem migración sigmatrópica [1,5]-H y ciclación), como un nuevo ciclo de 5 miembros por electrociclación del intermedio generado por una migración [1,6]-H.

32 Nijhuis, W.H.N.; Leus, G.R.B.; Egberink, R.J.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Pays-Bas* **1989**, 108, 172.

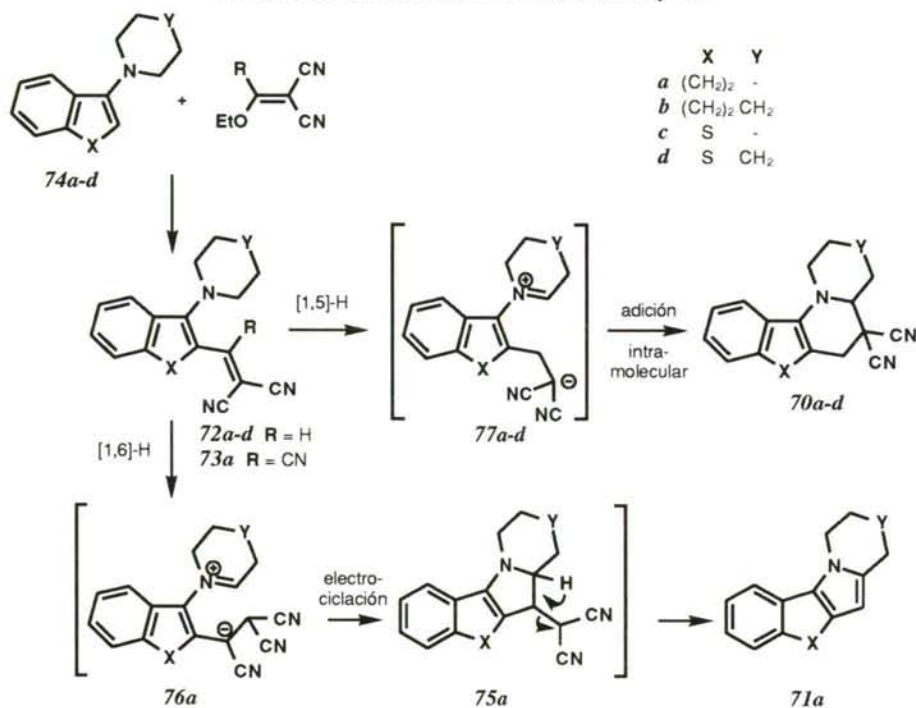
18 a. Seebach, D.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2074. b. Seebach, D.; Aebi, J.D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 144. c. Seebach, D.; Fadel, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1243.

33 Verboom, W.; Verboom, C.; Eissink, L.M.; Lammerink, B.H.M.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 481.

34 a. Mishimura *Patente Japonesa* N° 15.961 **1964**; *Chem. Abstr.* **1965**, 62, 10344d. b. Kurihara, H.; Mishima, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 1077.

35 Dickinson, C.L.; Wiley, D.W.; McKusick, B.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6132.

Esquema 1.19: Formación de compuestos tetracíclicos por isomerización de los aductos de Michael **72a-d** y **73a**.

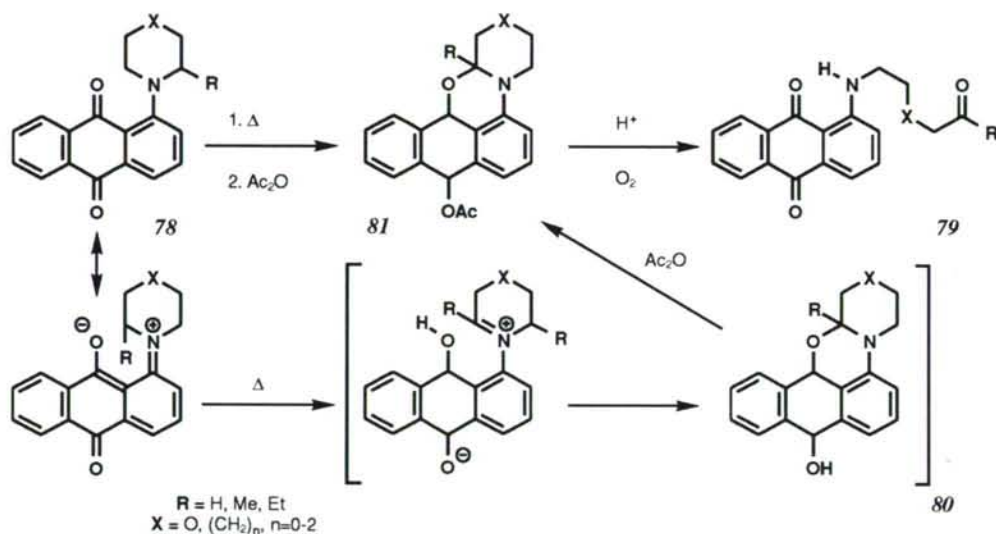


Mientras que los aductos **72a-d** al ser calentados en disolventes polares evolucionan hacia la formación de los esperados heterotetraciclos **70a-d**, el calentamiento del aducto de Michael **73a** condujo a la formación exclusiva del benzo[g]pirrolo[1,2-*a*]indol **71a**. La formación de este compuesto debe ser consecuencia de la aromatización y pérdida de malononitrilo por parte de un intermedio **75a**. La formación selectiva del nuevo ciclo de 5 miembros puede considerarse consecuencia de la mayor estabilidad del intermedio dipolar **76a**, que presenta en su "extremo negativo" un anión conjugado, con respecto a otro intermedio del tipo **77a-d** que conduciría a la formación de un nuevo ciclo de 6 miembros.

1.2.4. Ciclaciones en las que intervienen grupos C=O y C=S.

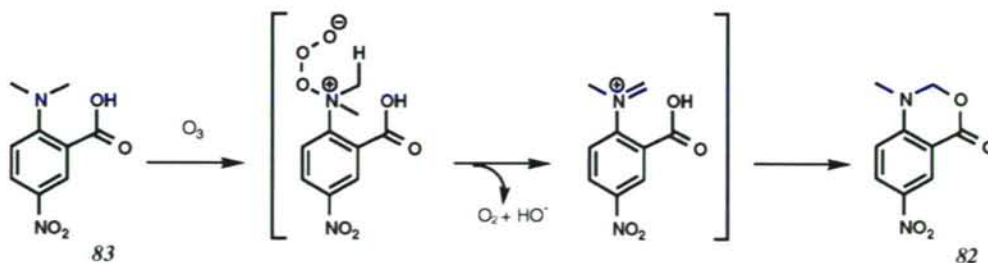
Fokin y *col.*³⁶ descubrieron que el calentamiento y posterior exposición al aire de 1-*tert*-aminoantraquinonas **78** producía su dealquilación o transformación en aldehídos o cetonas alicíclicas **79**. La captura del intermedio **80** como su derivado acetilado **81** permitió establecer un mecanismo de reacción encuadrable bajo el término efecto *tert*-amino para este proceso.³⁷

Esquema 1.20: Interacción entre grupos carbonilo y *tert*-amino.



Otro ejemplo de la interacción entre grupos CO y *tert*-amino se encuentra en la formación de benzoxacinas **82** como productos mayoritarios de la ozonización de ácidos *o*-dimetilaminobenzoicos **83**.³⁸

Esquema 1.21: Formación de benzoxacinas por ozonización de ácido aminobenzóico.



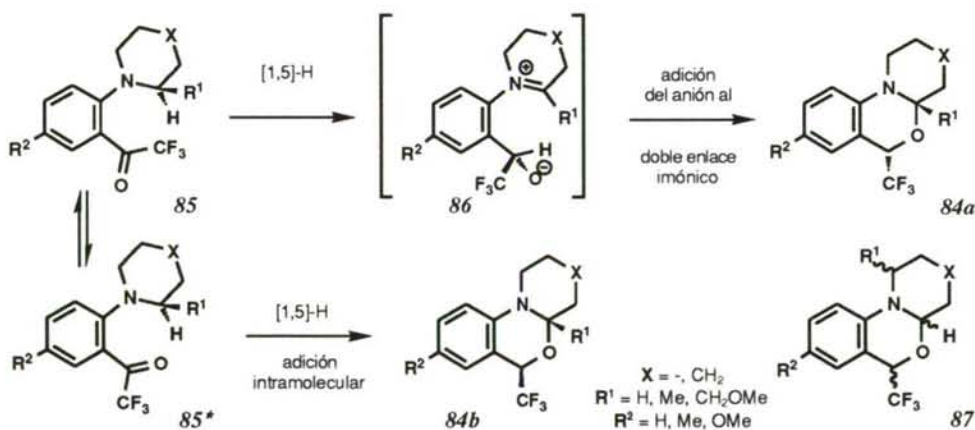
³⁶ Fokin, E.P.; Russkikh, V.V. *Zh. Org. Khim.* **1966**, 2, 907 y 912 (*J. Org. Chem. USSR* **1966**, 2, 902 y 907).

³⁷ Lynch, J.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 161.

³⁸ Kolsaker, P.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 423.

Reinhoudt y *col.* también han descrito la formación de *cis*- y *trans*-pirrolo y pirido[1,2-*a*][3,1]benzoxacinas **84a,b** por isomerización de 2-trifluoroacetil-*N,N*-dialquilaminoanilinas **85**.³⁹ El mecanismo propuesto para la formación de estas benzoxacinas es similar al correspondiente a las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **54a,b** (Esquema 1.15, pág. 14): un desplazamiento sigmatrópico [1,5]-H origina los intermedios dipolares **86** que evolucionan hacia los productos ciclados mediante la adición del átomo de oxígeno cargado negativamente al doble enlace imónico. En este caso, la presencia del grupo trifluoroacetilo es imprescindible para el progreso de la reacción: cuando este grupo se reemplaza por otros como metilo o metoxilo la isomerización no tiene lugar. Esto se debe a la necesidad de un grupo altamente electronegativo que estabilice el "extremo negativo" del intermedio dipolar **86**, formado en la etapa determinante del proceso. La relación entre los productos **84a** y **84b** varía con la naturaleza de X y R¹, pues su tamaño determina el grado de participación de los conformeros **85** y **85*** en el producto de partida. Además, cuando R¹ es distinto de H, se observa la presencia de los regioisómeros **87** entre los productos de reacción, debido al transcurso de la isomerización a través del grupo α -metileno.

Esquema 1.22: Formación de benzoxacinas **84a,b** y **87** por isomerización térmica de 2-trifluoroacetil-*N,N*-dialquilaminoanilinas **85**.



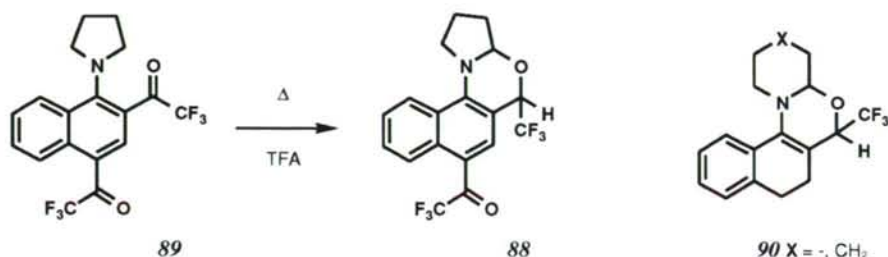
Hojo y *col.*⁴⁰ han descrito la formación de mezclas *cis/trans* de nafto[1,2-*d*]pirrolo[2,1-*b*][1,3]oxazinas **88** mediante la isomerización térmica de *N,N*-dialquilamino-2-trifluoroacetilnaftalenos **89** en presencia de ácido trifluoroacético, *p*-toluensulfónico o gel de sílice. Del mismo modo, el calentamiento de enaminas trifluoroacetiladas de la α -tetralona en presencia de ácido trifluoroacético conduce a la formación de nafto[1,2-*d*][1,3]oxazinas **90**.⁴¹

39 a. Verboom, W.; van Dijk, B.G.; Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3923. b. Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 147.

40 Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4599.

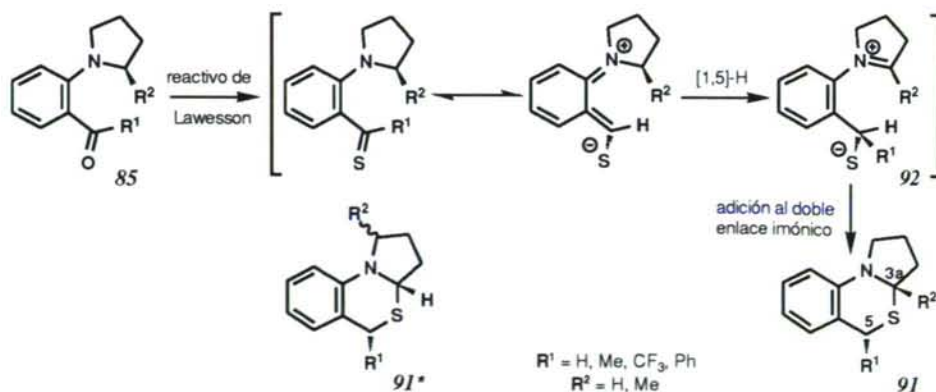
41 Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Harkema, S.; van Hummel, G.J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3339.

Esquema 1.23: Formación de nafto[1,2-*d*][1,3]oxacinas **88** y **90** por isomerización térmica de dialquilamino-2-trifluoroacetilnaftalenos.



El tratamiento de los compuestos **85** con el reactivo de Lawesson ⁴² originó los correspondientes compuestos tiocarbónicos, que experimentaron *in situ* su isomerización a *trans*-benzotiazinas **91**.⁴³ En contraste con la alta diastereoselectividad observada para este proceso, la regioselectividad es baja cuando R² es distinto de hidrógeno y la isomerización origina además las benzotiazinas **91*** (por reacción sobre el grupo α -metileno). De forma similar al proceso de formación de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (Esquema 1.15, pág. 14), una migración [1,5]-H suprafacial sobre los conformeros de los compuestos tiocarbónicos en los que el doble enlace se aleja del grupo amino origina los intermedios dipolares **92**. La adición selectiva del anión de azufre al doble enlace imónico (por el lado de la molécula que liberó el átomo de hidrógeno) origina los productos ciclados con los sustituyentes sobre las posiciones 3a y 5 en disposición *trans*. La mayor estabilización de la carga en el "extremo negativo" de los intermedios **92** sobre un átomo de azufre, en comparación con los intermedios **86** que la presentan sobre un átomo de oxígeno (Esquema 1.22, pág. 22), hace innecesaria la presencia adicional de sustituyentes electronegativos.

Esquema 1.24: Formación de benzotiazinas por isomerización térmica de compuestos tiocarbónicos.

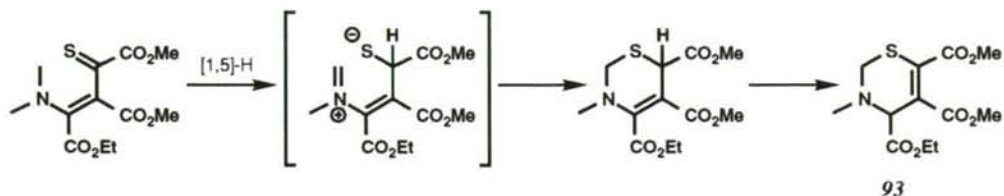


⁴² Pedersen, B.S.; Scheibye, S.; Nilsson, N.H.; Lawesson, S.O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223.

⁴³ a. Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 147.
 b. Verboom, W.; Hamzink, M.R.J.; Reinhoudt, D.N.; Visser, R. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 4309.

Quinion y *col.* han descrito la preparación de la tiazina **93**, para cuya formación a partir del análogo vinílico de tioamida, proponen una secuencia migración [1,5]-H y ciclación, seguida en este caso de una transposición alílica.⁴⁴

Esquema 1.25: Formación de tiazinas por isomerización térmica de análogos vinílicos de tioamida.



⁴⁴ Tea Gokou, C.; Pradere, J.P.; Quiniou, H. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 79.

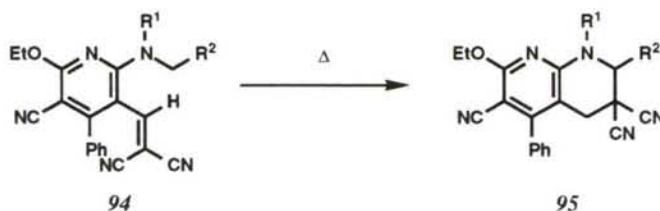
2. Objetivo del trabajo

Existen muy pocos precedentes de transformaciones que se puedan incluir bajo el término "efecto *tert*-amino" que transcurran sobre compuestos en los que el sustituyente insaturado en posición *orto* y el doble enlace central se encuentren sobre un sistema heteroaromático. En los casos en los que el sustituyente en posición *orto* contiene algún heteroátomo, únicamente se ha descrito la obtención de pirido- y quinolinoimidazoles por reducción con TiCl_2 en medio ácido de *o*-nitroaminopiridinas y quinolinas.⁴⁵ Entre los casos en los que el sustituyente en posición *orto* no contiene heteroátomos, solo se conoce la isomerización de compuestos con heterociclos que contienen azufre: tiofeno y benzotiofeno.⁴⁶

En el presente trabajo se propone como objetivo la extensión de las posibles aplicaciones del "efecto *tert*-amino" a la síntesis de heterociclos nitrogenados, cuyas estructuras, o las de sus precursores, presenten un potencial interés farmacológico. Esto podría permitir la apertura de nuevas rutas sintéticas para el diseño y la preparación de fármacos con utilidad terapéutica.

De acuerdo con los precedentes bibliográficos sobre el comportamiento de las vinilánilinas en la química del "efecto *tert*-amino", la isomerización térmica de análogos nitrogenados debe conducir a la obtención de naftiridinas fusionadas. Así, es de esperar que los 2-vinil-2-aminopiridino derivados **94**, que presentan un grupo vinilo adecuadamente sustituido, experimenten una isomerización térmica, originando mayoritariamente las 1,8-naftiridinas **95**. La formación del nuevo ciclo de 6 miembros deberá ser compatible con la introducción de diversas aminas cíclicas en el lado *a* del sistema 1,8-naftiridino.

Esquema 2.1: Formación de compuestos heterocíclicos que contienen el grupo 1,8-naftiridino **95** mediante isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas **94**.



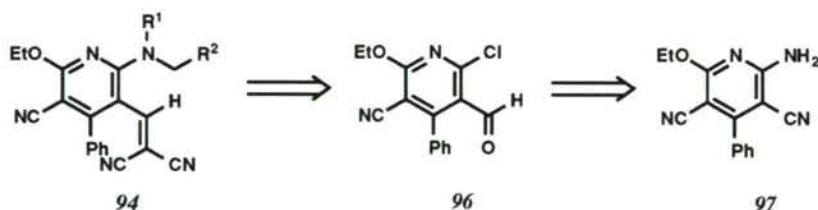
⁴⁵ Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4581. (*Introducción teórica*, apartado 1.2.2, pág. 6).

⁴⁶ a. Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775. (*Introducción teórica*, apartado 1.2.3.1, pág. 9). b. Verboom, W.; Verboom, C.; Eissink, I.M.; Lammerink, B.H.M.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 481. (*Introducción teórica*, apartado 1.2.3.4, pág. 18).

La actividad biológica de las 1,8-naftiridinas ha sido ampliamente estudiada desde el descubrimiento en 1962 de las propiedades antibacterianas del ácido nalixídico, y desde entonces han aparecido numerosas publicaciones que describen la preparación y las propiedades (antitrombótica, anticonvulsiva, hipotensiva, antibacteriana o antiviral) mostradas por algunos de sus derivados, así como el posible mecanismo de acción.⁴⁷ Existen, asimismo, varias patentes acerca de la preparación y actividad farmacológica de diversas amino[1,2-*a*][1,8]naftiridinas.⁴⁸ Por consiguiente, es de esperar que el estudio de la isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas, además de extender la utilidad sintética del "efecto *tert*-amino", permita establecer una nueva ruta para la preparación de compuestos con interés biológico y de otros análogos, con potencial interés clínico.

Para la preparación de las 2-amino-3-vinilpiridinas **94**, sustancias de partida en la isomerización térmica, se utilizará la estrategia sintética representada en el esquema 2.2:

Esquema 2.2: Esquema retrosintético para la preparación de las 2-amino-3-vinilpiridinas **94**.



La utilización de la 2-amino-3-cianopiridina **97**, cuya preparación y reactividad ha sido estudiada en este departamento,⁴⁹ permitirá su transformación a un derivado **96** con un "sistema *orto*-cloro-formilo" sobre el anillo de piridina. Este sistema electrófilo bidentado presenta una gran utilidad sintética, dada su versatilidad. Su interacción con diversos reactivos nucleófilos permite la preparación de sistemas fusionados de pirazol,^{50a} oxazol,^{50b} tiazol,^{50c} quinolina,^{50d} isoquinolina,^{50e} pirano,^{50f} tiazina,^{50g} diazepina,^{50h} u oxazepina⁵⁰ⁱ. En nuestro caso, las posiciones electrófilas sufrirán fácilmente el ataque secuencial selectivo de nucleófilos de nitrógeno y carbono, para rendir los compuestos de partida para la isomerización térmica **94**.

47 Mecanismo de acción: Wright, H.T.; Nurse, K.C.; Goldstein, D.J. *Science* **1981**, *213*, 455. Para una lista detallada de referencias pueden consultarse las siguientes revisiones: Bouzard, D. "Antibiotics and Antiviral Compounds" (Krohn, K.; Kirst, H.A.; Maag, H. Eds), págs. 187-203. VHC, Weinheim (FRG), 1993. Albrecht, R. *Prog. Drug Res.* **1977**, *21*, 9.

48 a. Chu, D.T.W. Laboratorios Abbot. Patente Sudafricana N° 85 02876; *Chem. Abstr.* **1984**, *105*, 226516w. b. Mich, T.F.; Sánchez, J.P. Compañía Warner-Lambert. Patente de EEUU N° 4550104; *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 169455s. c. Molnar, I. Compañía Siegfried. Patente Suiza N° 450415; *Chem. Abstr.* **1969**, *69*, 96500m.

49 a. Quintela, J.M.; Soto, J.L. *An. Quim.* **1983**, *79C*, 368; *ibid* **1984**, *80C*, 268.

50 a. Seela, F.; Steker, H. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2521. b. Plattner, J.J.; Fung, A.K.L.; Parks, J.A.; Pariza, R.J.; Crowley, S.R.; Pernet, A.G.; Bumell, R.P.; Dodge, P.W. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1016. c. Suzuki, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 761. d. Hirayama, R.; Kawase, M.; Kimachi, T.; Tanaki, K.; Yoneda, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1255. e. Siddigui, M.A.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5463. f. Ming, V.; Boykin, D.N. *Heterocycles* **1987**, *26*, 3229. g. Coppola, G.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 845. h. Dewald, H.A.; Lobbstaal, S.; Poschel, B.P.H. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 982. i. Zecchini, G.; Torrini, L.; Paradisi, M.P. *Heterocycles* **1987**, *26*, 2443.

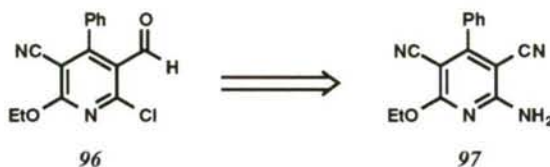
3. Discusión de los Resultados

3.1. Preparación de las 2-amino-3-vinilpiridinas.

3.1.1. Obtención del 2-cloro-3-formilpiridino derivado.

El 2-cloro-3-formilpiridino derivado **96** se ha preparado a partir de la *o*-amino-3-cianopiridina **97** mediante la adecuada funcionalización de las posiciones 2 y 3 del anillo de piridina, que ha requerido una secuencia de cuatro etapas, con un rendimiento global del 28%.

Esquema 3.1: Obtención del 2-cloro-3-formilpiridino derivado.

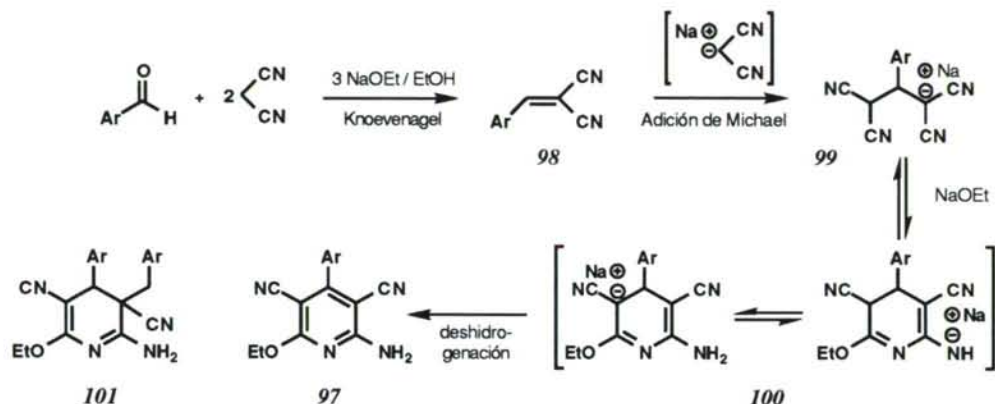


Preparación de la piridina de partida

Siguiendo el procedimiento descrito por Soto y *col.*,⁵¹ la 2-amino-3-cianopiridina **97** se sintetizó en una sola etapa mediante la condensación de benzaldehído y malononitrilo en un medio etóxido sódico/etanol. La reacción debe transcurrir a través del siguiente mecanismo (ver esquema 3.2): la condensación de Knoevenagel entre el aldehído y malononitrilo origina los arilmetilénmalononitrilos **98**, como intermedios aislables. La adición de Michael de una segunda molécula de malononitrilo sobre estos intermedios debe conducir a los tetracianopropenos **99**. Estos intermedios deben experimentar una adición de etanol seguida de un proceso de ciclación a las dihidropiridinas **100**, cuya deshidrogenación origina finalmente las piridinas **97**. El aislamiento de diversas dihidropiridinas **101** como productos secundarios de la reacción permite suponer que los arilmetilénmalononitrilos **98** actúan como aceptores del ion hidruro generado en la deshidrogenación,⁵² lo cual explicaría los rendimientos siempre inferiores al 50% para el proceso global.

⁵¹ Alvarez Insua, A.S.; Lora-Tamayo, M; Soto, J.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1305.

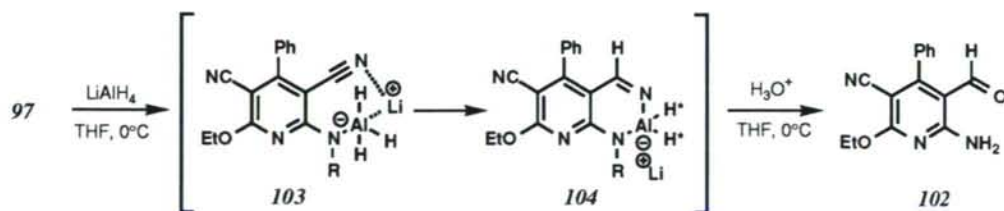
⁵² Fuentes, L.; Soto, J.L. *An. Quim.* **1977**, *73*, 1349.

Esquema 3.2: Mecanismo propuesto para la formación del 2-amino-3-cianopiridino derivado. ⁵²


Introducción de la función aldehído

La introducción de la función aldehído se realizó de forma directa por reducción regioselectiva y parcial del grupo ciano en posición 3, utilizando el método desarrollado por miembros de este Departamento. Siguiendo ese procedimiento, el tratamiento de la 2-amino-3-cianopiridina **97** con exceso de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a 0°C origina el 2-amino-3-formilpiridino derivado **102** como producto mayoritario (rendimiento del 50%).⁵³ La regioselectividad de la reducción debe ser consecuencia de un efecto director del grupo amino en posición 2, que al reaccionar rápidamente con el agente reductor para formar un complejo de aminoaluminio del tipo de **103**, sitúa los restantes hidruros en las proximidades del grupo ciano en posición 3. La reducción parcial de este grupo ciano a aldehído se puede racionalizar asumiendo una baja reactividad, en las condiciones de reacción, para los hidruros "H*" que todavía presenta el complejo **104**.

Esquema 3.3: Mecanismo propuesto para la reducción regioselectiva y parcial del grupo 3-ciano.



Esta hipótesis se encuentra en concordancia con la reactividad descrita por Brown y Mukaiyama para hidruros de alcoxialuminio ⁵⁴ y aminoaluminio ⁵⁵. Los últimos compuestos, preparados *in situ* por reacción del hidruro de litio y aluminio con dos equivalentes de una amina secundaria (dietilamina, *N*-metilpiperazina o morfolina) requieren prolongados tiempos

⁵³ Quintela, J.M.; Soto, J.L. *An. Quim.* **1984**, *80C*, 268.

⁵⁴ Brown, H.C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567 y referencias allí citadas.

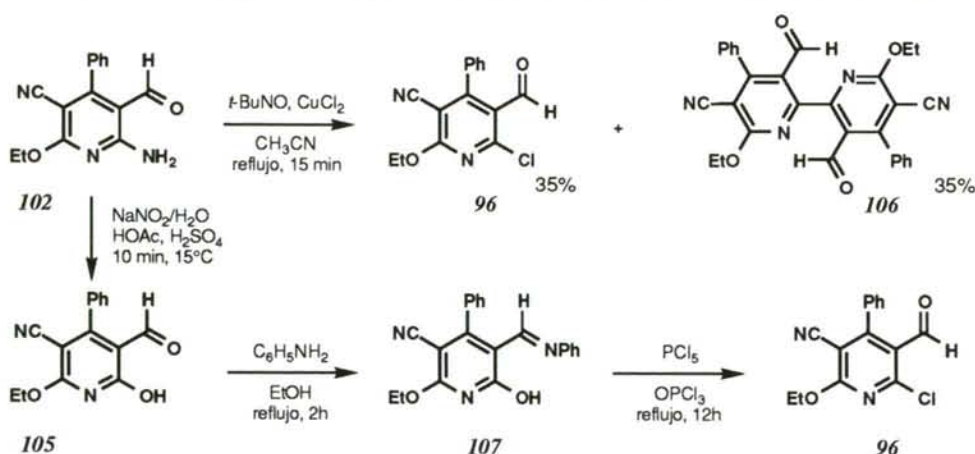
⁵⁵ a. Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 1445-1450; *ibid* **1975**, 215-218; *ibid* **1975**, 875. b. Cha, J.S.; Kwon, S.S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5486.

de reacción o temperaturas elevadas para completar la reducción parcial de ácidos, ésteres o amidas, a través de iminas como intermedios, hasta los correspondientes aldehídos. En concordancia con este comportamiento, recientemente se ha descrito una alta selectividad en las reducciones a través de otros hidruros de aminoaluminio: concretamente, el dietilpiperidinoaluminato de sodio (SDDA) resulta ser un reactivo adecuado para la preparación de aldehídos a partir de nitrilos y otros derivados de ácidos carboxílicos.⁵⁶

Introducción del halógeno

La conocida inestabilidad de las sales de diazonio de α - y β -aminopiridinas⁵⁷ ha hecho imposible la sustitución del grupo amino de **102** por halógeno en las condiciones de Sandmeyer, que conducen únicamente a la obtención del 2-hidroxipirido derivado **105**. Por otro lado, aunque la desaminación sustitutiva de alquil y arilaminas conduce directamente a los correspondientes haluros en muy buenos rendimientos y en ausencia de reacciones secundarias (mediante el empleo de nitritos de alquilo y haluros de cobre (II)),⁵⁸ cuando este procedimiento se ensayó sobre el 2-amino-3-formilpirido derivado **102** se obtuvo el esperado 2-cloro-3-formilpiridino derivado **96** pero tan solo con un rendimiento del 35% y en proporción 1:1 con otro producto, formando una mezcla de difícil separación. A ese otro compuesto se le ha asignado la estructura **106** en base a sus datos espectroscópicos y análisis elemental (ver *Parte experimental*, apartado 4.2, pag 78).

Esquema 3.4: Preparación del 2-cloro derivado **96** a partir de la 2-amino-3-formilpiridina **102**.



Con el fin de mejorar el rendimiento en 2-cloro-3-formilpiridina, se intentó la introducción del átomo de cloro a partir del 2-hidroxipirido derivado correspondiente. Para ello, el tratamiento de **102** con nitrito sódico en medio acuoso ácido permitió obtener de forma

⁵⁶ Yoon, N.M.; Ahn, D.K.; Shon, Y.S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1941.

⁵⁷ Uff, B.C.; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Ed.); vol. 2, pag. 343; Pergamon Press, London **1984**.

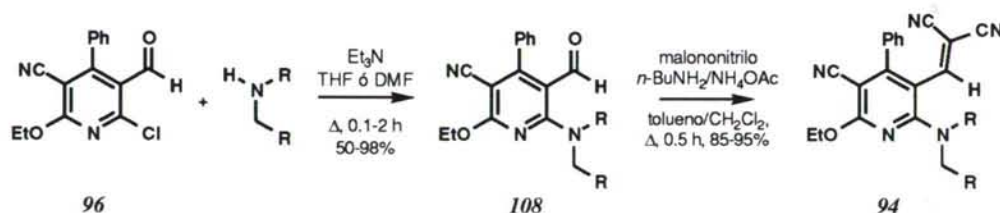
⁵⁸ Doyle, M.P.; Siegfried, B.; Dellaria, J.F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426.

prácticamente cuantitativa la 2-hidroxi-3-formilpiridina **105**. Como este compuesto no se transformó en el esperado 2-cloroderivado al someterlo a reflujo en POCl_3 en presencia de PCl_5 , se formó la base de Schiff **107** (por tratamiento de **105** con anilina en etanol a reflujo) que si condujo de manera satisfactoria al compuesto deseado **96** con un 70% de rendimiento.

3.1.2. Transformación del 2-cloro-3-formilpiridino derivado en las 2-amino-3-vinilpiridinas.

La transformación del 2-cloro-3-formilpiridino derivado **96** en los 2-amino-3-vinilpiridino derivados **94** se realizó en dos etapas: el tratamiento secuencial del compuesto **96** con las aminas de elección y malononitrilo permitió la preparación de los 2-amino-3-vinilpiridino derivados correspondientes. Los compuestos **108** fueron aislados como intermedios con muy buenos rendimientos.

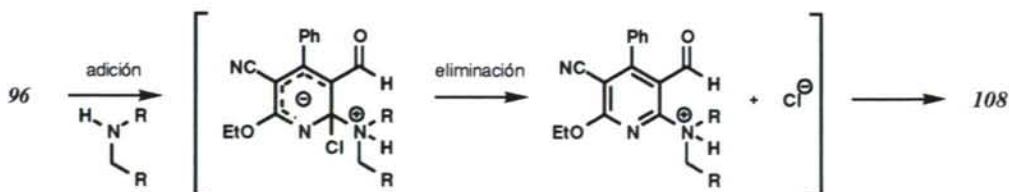
Esquema 3.5: Procedimiento general para la preparación de los sustratos de la isomerización térmica.



3.1.2.1. Obtención de 2-amino-3-formilpiridinas.

La naturaleza deficiente en carga de los anillos de piridina hace muy susceptibles a la sustitución nucleófila a los átomos de halógeno, sobre todo a aquellos situados en posiciones α y γ al átomo de nitrógeno. La mayoría de los procesos de pérdida de halógeno sobre anillos de piridina transcurre mediante un mecanismo *adición-eliminación* (AE) en el que el nucleófilo se adiciona al átomo de carbono que soporta el halógeno, eliminándose el haluro a continuación.⁵⁹

Esquema 3.6: Introducción del grupo amino en posición 2 del anillo de piridina.



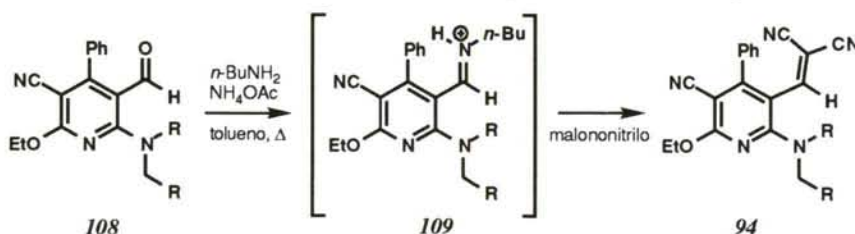
⁵⁹ Uff, B.C. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Katrizky, A.R.; Rees, C.W. Ed.); Pergamon Press 1984, vol. 2, pag. 359.

Como era de esperar, la sustitución nucleófila del átomo de cloro en posición 2 del piridino derivado **96** por las aminas de elección transcurre muy fácilmente, gracias al efecto favorable de los sustituyentes aceptores de carga en las posiciones *orto* y *para*. Así, el tratamiento del cloroderivado **96** con las dialquilaminas elegidas, en tetrahidrofurano a reflujo y en presencia de trietilamina como base auxiliar, conduce rápidamente (10 min) y en muy buenos rendimientos a los 2-*N,N*-dialquilaminopiridino derivados **108**. El menor carácter nucleófilo del átomo de nitrógeno de ciertas alquilarilaminas hizo necesaria la utilización de condiciones más enérgicas para alcanzar la sustitución. En estos casos, el empleo de un disolvente más polar y de punto de ebullición superior, como dimetilformamida, permitió acceder a los correspondientes 2-*N,N*-alquilarilaminopiridino derivados en rendimientos moderados.

3.1.2.2. Obtención de las 2-amino-3-vinilpiridinas.

La condensación de Knoevenagel entre el grupo 3-formilo y una molécula de malononitrilo permite la introducción del grupo vinilo, adecuadamente sustituido, sobre el anillo de piridina.

Esquema 3.7: Introducción del grupo vinilo en posición 3 del anillo de piridina.



Las condensaciones de Knoevenagel se caracterizan por la utilización de aminas como catalizadores.⁶⁰ La utilización de piperidina o pirrolidina como bases catalizadoras de la reacción entre los 2-amino-3-formilpiridino derivados **108** y malononitrilo originó los productos de condensación **94** en tan solo un 30% de rendimiento (recuperándose el producto de partida que no reaccionó). Este rendimiento tan bajo debe interpretarse como una consecuencia de la menor reactividad del malononitrilo frente a grupos carbonilo impedidos estéricamente o poco electrófilos,⁶¹ como es el caso del grupo formilo en la posición β del anillo de piridina de **108**, con grupos dialquilamino y fenilo en las posiciones *orto* del mismo. La utilización de *n*-butilamina como base, en presencia de acetato amónico como catalizador, dió lugar, sin embargo, a un espectacular aumento de la velocidad y del rendimiento de la reacción de condensación. La intervención de intermedios tipo base de Schiff similares a los descritos para las condensación de Knoevenagel de nitroalcanos ⁶² deben explicar esta variación. Puede suponerse que en presencia del sistema *n*-butilamina/acetato amónico el reactivo electrófilo es **109**, la forma protonada de la imina resultante de la condensación entre el aldehído **108** y la *n*-butilamina.

⁶⁰ Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.

⁶¹ Ittyerah, P.I.; Mann, F.G. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3179.

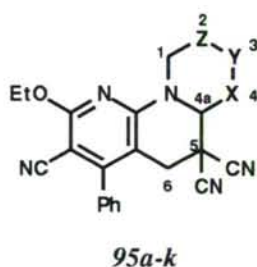
⁶² Robertson, D.N.; *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 47.

3.2. Isomerización Térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas.

3.2.1. Formación de compuestos tricíclicos: Estudio de la isomerización térmica de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas.

La introducción de un grupo vinilo adecuadamente sustituido sobre un anillo de piridina y en posición *orto* a un grupo dialquilamino ha permitido utilizar el "efecto *tert*-amino" para la síntesis de 1,8-naftiridinas fusionadas. De tal manera, la isomerización térmica de las 2-*N,N*-dialquilamino-3-vinilpiridinas **94** constituye un nuevo proceso de anelación con formación de un nuevo ciclo de seis miembros que conduce a los compuestos heterotricíclicos **95**. Aunque las estructuras pirrolo[1,2-*a*]- (tipo **95a**), tiazino[3,2-*a*][1,8]naftiridina (tipo **95b**) y pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridina (tipo **95c-f**) ya han sido sintetizadas por otros procedimientos,⁶³ los compuestos **95g-k** constituyen el primer ejemplo de sus respectivos sistemas de anillos fusionados. Es de resaltar, además, que algunos derivados de los sistemas pirrolo[1,2-*a*]- y tiazino[3,2-*a*][1,8]naftiridina son antibacterianos muy activos.⁶⁴

Figura 3: Compuestos heterotricíclicos obtenidos por isomerización de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas.



compuesto	X	Y	Z	grupo amino
<i>a</i>	CH ₂	CH ₂	-	pirrolidino
<i>b</i>	S	CH ₂	-	3-[1,3]tiazolidino
<i>c</i>	CH ₂	CH ₂	CH ₂	piperidino
<i>d</i>	CH	CH	CH ₂	1,2,5,6-tetrahidropirido
<i>e</i>	CH	C-4-ClPh	CH ₂	4- <i>p</i> -Cl-Ph-1,2,5,6-tetrahidropirido
<i>f</i>	CH ₂	CH ₂	CMe ₂	3,3-dimetilpiperidino
<i>g</i>	CH ₂	NR	CH ₂	4- <i>N</i> -R-piperazino
<i>h</i>	CH ₂	O	CH ₂	morfolino
<i>i</i>	CH ₂	S	CH ₂	tiomorfolino
<i>j</i>	CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂	azepino
<i>k</i>	CH	2xCH ₂ CH ₂	CH	3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-ilo

Preparación y caracterización de los compuestos:

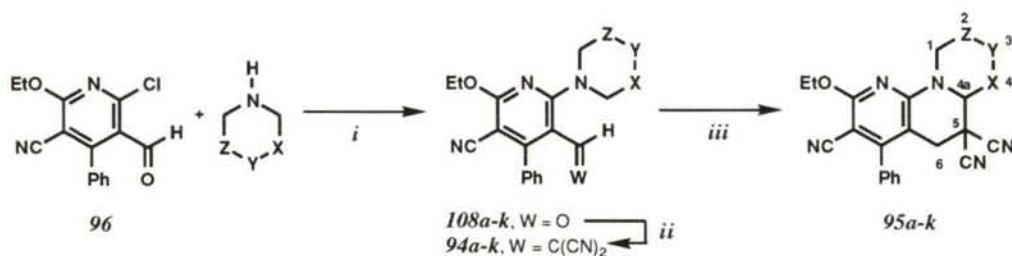
Los compuestos de partida para el estudio de la isomerización térmica **94a-k** se prepararon a partir del 2-cloro-3-formilpiridino derivado **96** (Esquema 3.8, en la siguiente pág.). El tratamiento de este compuesto con las aminas adecuadas, en tetrahydrofurano como disolvente y trietilamina como base auxiliar, dió lugar, como ya se ha indicado, a los correspondientes 2-dialquilamino-3-formilpiridino derivados **108a-k** con excelentes rendimientos (90-96%). Los compuestos **108a-k**, sólidos incoloros, presentan como señales típicas las absorciones de los protones NCH₂, como multipletes con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 3.4 - 4.0$, en sus espectros de RMN de ¹H, y las absorciones para los carbonos NCH₂, como singletes con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 45.7 - 60.6$, en los espectros desacoplados de RMN de ¹³C. La condensación de Knoevenagel entre el grupo carbonilo de **108a-k** y

⁶³ a. Volovenko, Y.M.; Nemazanyi, A.G.; Babichev, F.S. *Dopov. SAKak. UKr. RSR, Ser.B: Geol. Khim. Biol. Nauki*. 1984, 33. *Chem. Abstr.* 1986, 101, 38376. b. Takahata, H.; Ishikura, M.; Yamazaki, T.; *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 22, 220 y 1981, 29, 2526.

⁶⁴ a. Mich, T.F.; Sánchez, J.P. *Compañía Warner-Lambert*, Patente EEUU N° 4550104; *Chem. Abstr.* 1986, 104, 169455s. b. Chu, D.T. *Laboratorios Abbot*, Patente Sudafricana N° 8502867; *Chem. Abstr.* 1984, 107, 226516.

malononitrilo, en tolueno a reflujo y *n*-butilamina y acetato amónico como catalizadores, proporcionó los correspondientes 2-dialquilamino-3-(2,2-dicianovinil)piridino derivados **94a-k** como sólidos de color amarillo-naranja con altos rendimientos (85-99%). Las señales de absorción de los protones $\text{PyHCC}(\text{CN})_2$, con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 7.4 - 7.6$, y las de los carbonos $\text{PyHCC}(\text{CN})_2$, con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 155 - 158$, ambas como singletes, en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , respectivamente, son características de los compuestos **94a-k**.

Esquema 3.8: Preparación de los compuestos **95a-k** a partir del 2-cloro derivado **96**.⁶⁵



Cuando los 2-dialquilamino-3-vinilpiridino derivados **94a-k** se calientan en disolventes polares (butanol o pentanol a reflujo y DMF o DMSO a 140°C) se forman las esperadas 1,8-naftiridinas fusionadas **95a-k** y **110f** con marcadas diferencias en el tiempo de reacción, rendimiento y presencia de productos secundarios. Los compuestos **95a,c** y **95f-k** muestran como señales características en los espectros de ^1H de RMN las absorciones correspondientes a los hidrógenos sobre los carbonos cabeza de puente (H-3a, H-4a ó H-5a) y a los hidrógenos del grupo metileno en posición α al anillo de piridina (H-5, H-6 ó H-7). Los hidrógenos sobre los carbonos cabeza de puente aparecen como doble dobletes con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 3.5 - 4.5$ mientras que los hidrógenos sobre el carbono en posición α al anillo de piridina, por su entorno diasterotópico aparecen como sistemas AB ($J \sim 16 \text{ Hz}$) con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 3.0 - 3.5$.

Cuando el sustituyente dialquilamino no es simétrico (como es el caso de los grupos 1,3-tiazolidino, 1,2,5,6-tetrahidropiridino o 3,3-dimetilpiperidino) la isomerización térmica puede conducir a la formación de las estructuras **95** y/o **110** (ver Esquema 3.9). Por tanto, la isomerización térmica de **94b** ($\text{X} = \text{S}$, $\text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{Z} = -$) podría conducir a los isómeros con estructura tiazolo[3,2-*a*]-**95b** y tiazolo[3,4-*a*][1,8]naftiridina **110b**. Sin embargo, el calentamiento de **94b** en BuOH, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$, DMF o DMSO condujo, de modo inesperadamente rápido con respecto a los casos similares **a** e **i**, a un único producto de reacción, que se aisló en muy buen rendimiento (Tabla 3). La estructura de este compuesto se

ha establecido como 2*H*-tiazolo[3,2-*a*][1,8]naftiridina en virtud de su espectro de RMN de ^1H , que incluye un característico singlete con desplazamiento $\delta = 4.97$ y que, integrando por un protón, sólo puede asignarse a la absorción de H-3a en la estructura **95b**. De manera similar, la isomerización térmica de los tetrahidropiridoderivados **94d,e** ($\text{X} = \text{CH}$, $\text{Z} = \text{CH}_2$) condujo de forma mucho más rápida (respecto al caso *c*) y regioselectiva a las 2,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridinas **95d,e**. La alta regioselectividad del proceso se advirtió de modo concluyente tras la observación de los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción, en los que no se pudo apreciar la presencia de señales correspondientes a las 4,4a,5,6-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridinas **110d,e**. El espectro de RMN de ^1H de los compuestos **95d** y **95e** muestra el sistema AB característico para los protones H-6 ($J = \sim 16 \text{ Hz}$, $\delta = 3.1 - 3.3$), mientras que los protones H-4a aparecen como multipletes con $\delta = 4.3 - 4.6$ debido a la presencia de un grupo vinilo adyacente (ver *Espectros*, pág. 192).

Esquema 3.9: Productos de la isomerización térmica de los compuestos **94** con sustituyentes dialquilamino no simétricos.

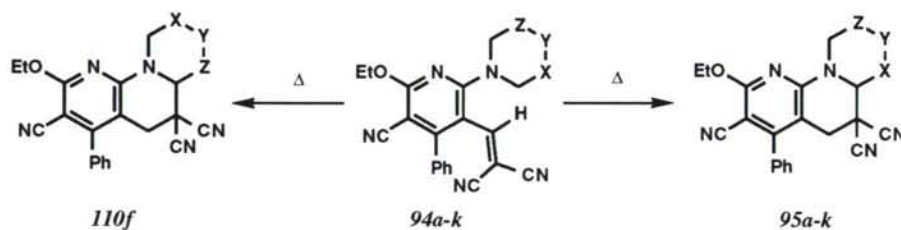


Tabla 3: Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **94a-k**.

Producto	BuOH ^a	C ₅ H ₁₁ OH ^a	DMF ^b	DMSO ^b
95a	7d (42)	7d (73)	38h (65)	20h (95)
95b	10h (96)	8h (92)	4h (89)	3h (93)
95c	5d (91)	4d (90)	6h (75)	4.5 (85)
95d	2h (93)	-	-	-
95e	1h (90)	-	-	-
95f+110f	7d (95)	-	-	-
95g^d	7d (10)	7d (45)	30h (63)	18h (70)
95h	no reacciona ^c	no reacciona ^c	40h (50)	28h (80)
95i	no reacciona ^c	no reacciona ^c	46h (46)	30h (90)
95j	16h (98)	14h (95)	2.5h (90)	1h (95)
95k	6h (99)	4h (94)	1h (91)	0.5h (96)

^a Reflujo. Rendimientos entre paréntesis.

^b Reacción a 140° C. Rendimientos entre paréntesis.

^c No se observó reacción después de 15 días a temperatura de ebullición.

^d Datos para R = Ph.

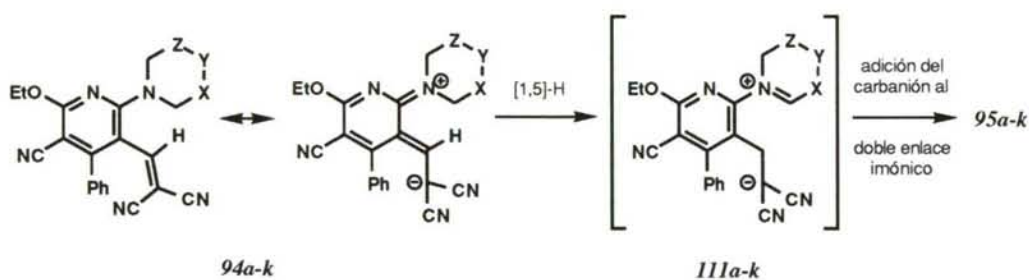
La isomerización térmica del 3,3-dimetilpiperidino derivado **94f** ($\text{X} = \text{Y} = \text{CH}_2$, $\text{Z} = \text{CMe}_2$) en BuOH a reflujo, condujo por el contrario, a una mezcla de dos compuestos en relación 3:2 según se deduce de la integración de señales análogas en el RMN de ^1H del crudo de reacción. La separación de los componentes de esta mezcla mediante recristalización

fraccionada en etanol, permitió la asignación de sus estructuras en base a los espectros de RMN de ^1H . La presencia de un doble doblete a $\delta = 3.63$, característico de los protones H-4a en las estructuras **95**, hizo posible la asignación de una estructura 2,2-dimetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirido[1,2-*a*][1,8]naftiridino derivado **95f** para el isómero mayoritario. En concordancia, el isómero minoritario presenta en su espectro de RMN de ^1H , además de los hidrógenos diasterotópicos H-6, un doblete ($J = 1.1$ Hz) con desplazamiento $\delta = 3.73$, que integra por un protón y que debe asignarse al protón sobre el carbono cabeza de puente H-4a (que solo presenta un acoplamiento en W con H-1) de una estructura 4,4-dimetil-2,3,4,4a,5,6-hexahidropirido[1,2-*a*][1,8]naftiridino derivado **110f** (ver *Espectros*, págs. 193 y 194).

Mecanismo de la isomerización y discusión de los resultados.

La isomerización térmica de los 2-dialquilamino-3-vinilpiridino derivados **94a-k** debe transcurrir mediante dos reacciones consecutivas, de forma similar a la descrita para las 2-vinildialquilanilinas, sus correspondientes análogos carbocíclicos.⁶⁶ La primera etapa comprende un desplazamiento sigmatrópico [1,5] de hidrógeno de uno de los protones sobre los grupos α -metileno al nitrógeno del grupo dialquilamino de los compuestos **94a-k**, para originar un intermedio 1,5-dipolar **111a-k** con su "extremo negativo" estabilizado por la presencia de dos grupos CN. A continuación, la adición intramolecular del átomo de carbono cargado negativamente sobre el doble enlace imónico origina los productos ciclados **95a-k**.

Esquema 3.10: Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **94a-k**.

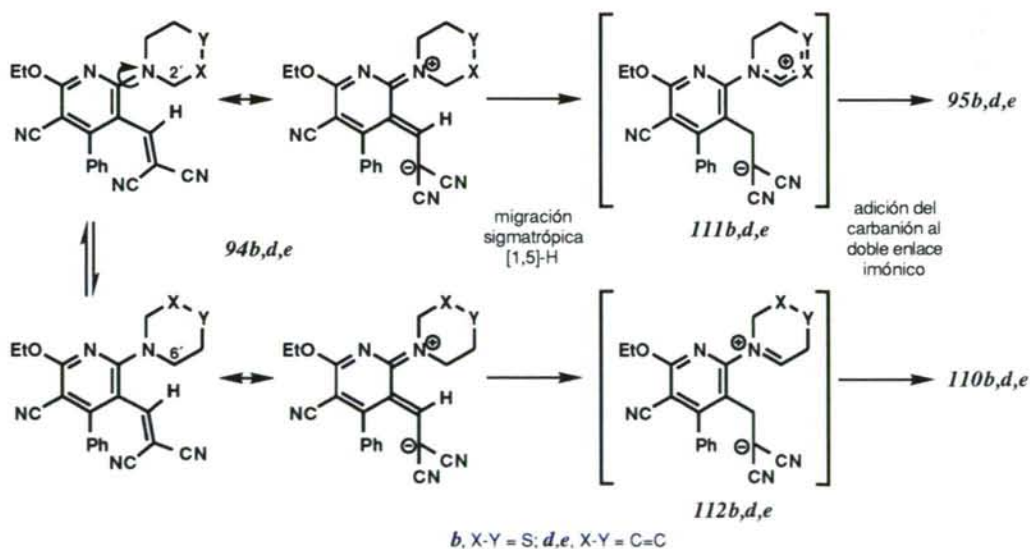


El mecanismo propuesto permite explicar las diferencias observadas en la reactividad de los compuestos **94a-k** y la influencia del disolvente empleado en el proceso de ciclación (ver Tabla 3). La adición del carbanión al doble enlace imónico debe transcurrir muy rápidamente, puesto que se encuentra favorecida por la atracción electrostática entre cargas opuestas (en los extremos del intermedio dipolar). Así, la primera etapa, que origina un intermedio dipolar, debe ser la determinante del proceso y los factores que contribuyan a estabilizar dicho intermedio deben, por tanto, aumentar la velocidad de la reacción. Por ello, la observación de

⁶⁶ Groenen, L.C.; Verboom, W.; Nijhuis, W.H.N.; Reinhoudt, D.N.; Van Hummel, G.J.; Feil, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4637.

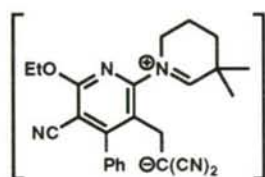
tiempos de reacción más cortos cuando se utiliza como disolvente dimetilformamida o dimetilsulfóxido, en lugar de butanol o pentanol, se puede entender como una consecuencia de la mayor efectividad de los primeros en la estabilización por solvatación del intermedio dipolar, debido a su mayor polaridad. Las diferencias encontradas en el comportamiento de los compuestos **94a-k** frente a la isomerización pueden racionalizarse asumiendo la influencia de las características estereoelectrónicas de los grupos (X-Y-Z) en la estabilidad relativa de los intermedios dipolares **111a-k**. El aumento del tiempo de reacción requerido para completar la isomerización térmica de los compuestos **94** (caso $c < g < h$) a medida que aumenta el carácter electronegativo de Y en el grupo dialquilamino (CH_2 en piperidino $<$ N en piperazino $<$ O en morfolino) se puede considerar consecuencia de la progresiva desestabilización del "extremo positivo" de los intermedios dipolares. Por otro lado, el tamaño del grupo X-Y-Z parece influir también en la reactividad de los compuestos **94a-k**. El intermedio dipolar (o el estado de transición que conduce a él) debe ser más estable a medida que el sustituyente dialquilamino desarrolle con mayor facilidad un doble enlace conjugado con el anillo de piridina. En consecuencia, el tiempo de reacción se incrementa en el orden 3-azabicyclo[3.2.2]nonano $<$ perhidroazapina $<$ piperidina $<$ pirrolidina como grupos dialquilamino.

Esquema 3.11: Selectividad observada en la isomerización de los compuestos **94b,d,e**.

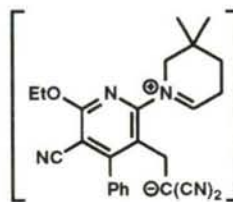


La inesperada regioespecificidad y la rapidez de la isomerización de los compuestos **94b** y **94d,e** es consistente con el mecanismo propuesto. Estos compuestos, que presentan un grupo dialquilamino asimétrico, disponen de dos tipos de grupos α -metileno con átomos de hidrógeno susceptibles de sufrir el desplazamiento sigmatrópico: $2'$ y $6'$. La estabilidad relativa de los intermedios 1,5-dipolares resultantes del reordenamiento (**111** y **112b,d,e**) determinará el grado de participación de los mismos. De este modo, en los casos *b*, *d*, y *e*, el

reordenamiento sigmatrópico transcurre selectivamente a través de las posiciones 2'. Esto se debe a que los intermedios dipolares **111b,d,e** disfrutan de un efecto resonante estabilizador del grupo X-Y sobre su "extremo positivo", gracias a la presencia de los pares electrónicos no compartidos del átomo de azufre en **111b** (X-Y = S), o del par de electrones π del doble enlace carbono-carbono para los casos **111d,e** (X-Y = C=C). Por el contrario, en el caso **f** (X-Y = Me₂C-CH₂), la diferencia de energías entre los posibles intermedios competitivos, **113** y **114**, debe ser muy baja, de manera que sus velocidades de formación serán similares y la ciclación transcurre a través de ambas posiciones, 2' y 6', originando una mezcla de los compuestos **95f** y **110f**.



113



114

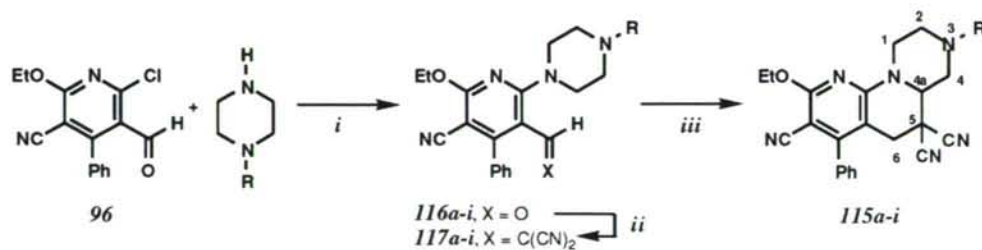
3.2.2. Síntesis de 3-alkil-, 3-aril- y 3-hetarilhexahidropirazino[1,2-*a*] [1,8]naftiridinas y octahidropirazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]di[1,8]naftiridina.

Dada la importante actividad biológica que muestran muchas pirazino[1,2-*a*]quinolinas, 2-(1-piperazinil)quinolinas y 1,8-naftiridinas,⁶⁷ nos pareció interesante estudiar la síntesis y posterior isomerización de diferentes 2-piperazino-3-vinilpiridinas, como una ruta extremadamente fácil para la preparación de una serie de 3-alkil-, 3-aril- y 3-hetarilhexahidropirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridinas, compuestos de potencial interés bioactivo. La aplicación de este procedimiento sintético, una extensión del "efecto *tert*-amino", ha permitido obtener no solamente los compuestos anteriores, sino también la preparación de un nuevo sistema heterocíclico al que se le asignó la estructura pirazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]di[1,8]naftiridina.

Preparación y caracterización de los compuestos

Los derivados de 1,8-naftiridina **115a-i** se prepararon a partir del 2-cloro-3-formilpiridinoderivado **96** mediante el mismo procedimiento descrito para el *N*-fenilderivado **95g**. De esta forma, los 2-piperazinil-3-formilpiridino derivados **116a-i**, obtenidos por reacción de la 2-cloro-3-formilpiridina **96** con diferentes piperazinas *N*-monosustituídas, se condensaron con malononitrilo (utilizando *n*-butilamina y acetato amónico como catalizadores) para obtener los correspondientes 2-piperazinil-3-(2,2-dicianovinil)piridino derivados **117a-i**. Cuando estos compuestos se calentaron en DMSO, a 140 °C durante 7-70 h, se produjo su transformación en las esperadas pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridinas con rendimientos entre moderados y buenos (40 - 80%).

Esquema 3.12: Preparación de las pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridinas **115a-i** a partir del 2-cloroderivado **96**.⁶⁸



condiciones de reacción

- i Et₃N, THF, reflujo ~15 min
- ii *n*-BuNH₂, NH₄OAc, H₂C(CN)₂, tolueno, Δ, 15min
- iii DMSO, 140 °C, 7-70h.

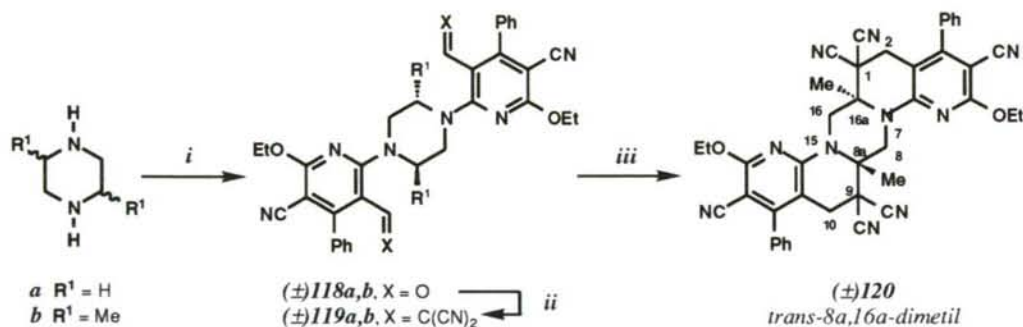
R, para los compuestos 115-117

- | | | |
|--|-----------|-------------------------|
| a Me | d 4-Me-Ph | g 4-NO ₂ -Ph |
| b Bn | e 4-F-Ph | h 2-pirido |
| c CH ₂ CH ₂ -
4-CF ₃ -Ph | f 4-Cl-Ph | i 2-[1,3]-
pirazino |

67 a. Saxena, A.; Murthy, A.; Jain, P.C.; Srimal, R.C.; Anand, N. *Indian J. Chem.* **1980**, *19B*, 879. Huff, J.R.; King, S.W.; Saari, W.S.; Springer, J.P.; Martin, G.E.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 945. b. Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *39*, 2819. Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S.; Campiani, G.; Cagnotto, A.; Skorupska, M. *Il Farmaco* **1991**, *46*, 1435. c. Carboni, S.; Da Settimo, A.; Ferrarini, P.L.; Primofiori, G.; Livi, O.; Menichetti, V. *Eur. J. Med. Chem.- Chim. Ther.* **1982**, *17*, 159. Chu, D.T.W., Fernandes, P.B.; Clairbrne, A.K.; Gracey, E.H.; Pernet, A.G. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2363.
68 Ojea, V.; Quintela, J.M. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1337.

De igual manera, la reacción de la 2-cloro-3-formilpiridina **96** con piperazina o 2,5-dimetilpiperazina (como una mezcla de isómeros *cis/trans*) originó las bis-(2-piridil)piperazinas **118a,b** con buenos rendimientos. En el caso del 2,5-dimetilderivado **118b** la elaboración de la reacción condujo al aislamiento de un único diastereoisómero. El espectro de RMN de ^1H del compuesto **118b** (ver *Espectros*, pág. 154) muestra un único doblete ($\delta = 1.30$, $J = 6.6$ Hz, que integra para seis hidrógenos) para ambos grupos metilo que, por lo tanto, deben encontrarse en entornos semejantes y disposición relativa 1,4-*trans* sobre el anillo de piperazina (asumiendo una conformación silla para el anillo de piperazina)⁶⁹. La condensación de Knoevenagel de **118a,b** con malononitrilo en cloruro de metileno rindió los 2,2-dicianovinilderivados **119a,b** correspondientes que fueron sometidos a las condiciones de isomerización térmica. Mientras el calentamiento de **119a** en DMSO a 140 °C durante 5 días originó una mezcla compleja de productos de descomposición, el calentamiento en las mismas condiciones del *trans*-2,5-dimetilderivado **119b** durante 50 horas dió lugar, de forma regioespecífica y con excelente rendimiento, a un único producto ciclado. El espectro de RMN de ^1H del producto de reacción muestra un único singlete a $\delta = 1.57$ que, integrando para seis protones, sólo puede asignarse a los grupos metilo de los carbonos cabeza de puente (8a y 16a) en la estructura pirazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]di[1,8]naftiridina (ver *Espectros*, pág. 208). La existencia de una señal para ambos grupos metilo implica de nuevo la presencia de un único diastereoisómero, con una disposición relativa 1,4-*trans* de los sustituyentes sobre el anillo de piperazina. De esta manera, la obtención exclusiva de (\pm) **120**, implica que únicamente los átomos de carbono que soportan los grupos metilo intervienen en el proceso de isomerización.

Esquema 3.13: Preparación de la pirazino[1,2-*a*:4,5-*a'*]di[1,8]naftiridina **120**.

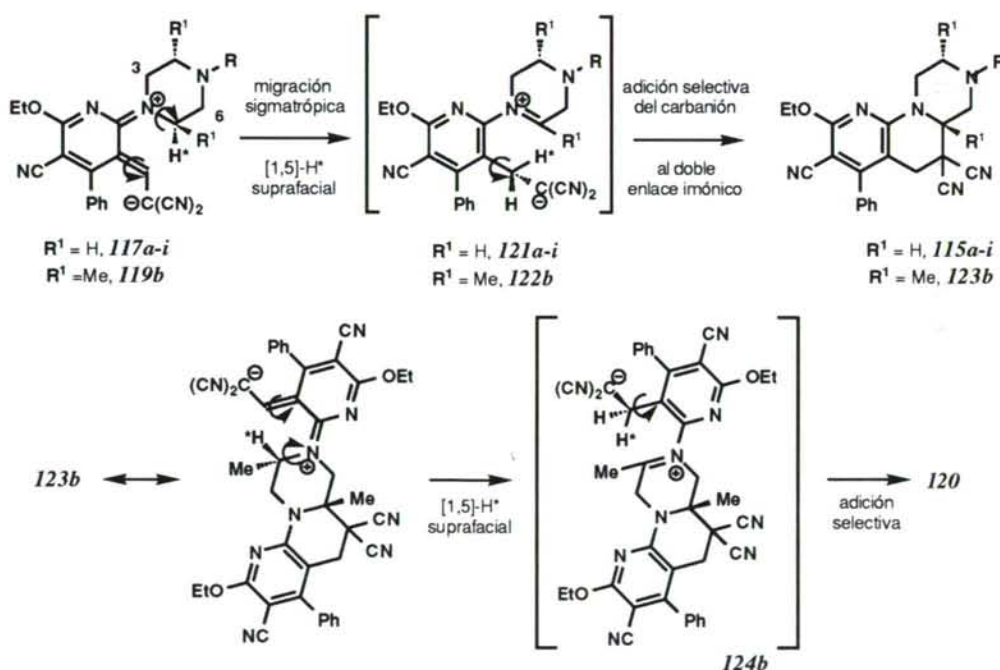


i = **96**, Et₃N, THF, reflujo ~15 min; *ii* = *n*-BuNH₂, NH₄OAc, malononitrilo, CH₂Cl₂, reflujo, 15min; *iii* = DMSO, Δ , 50 h..

Mecanismo de la isomerización y discusión de los resultados

La isomerización térmica de los 2-piperazino-3-vinilpiridino derivados **117a-i** y **119b** debe transcurrir, de modo similar al descrito para otros 2-dialquilamino derivados, mediante dos reacciones consecutivas. La primera etapa comprende un desplazamiento sigmatrópico suprafacial [1,5] de hidrógeno desde un grupo α -metileno al nitrógeno del grupo piperazino **117a-i** para originar un intermedio dipolar **121a-i**, cuyo "extremo negativo" se encuentra estabilizado por la presencia de dos grupos atractores de electrones. A continuación, la adición intramolecular del carbanión al doble enlace imónico da lugar a los compuestos ciclados **115a-i**.

Esquema 3.14: Mecanismo propuesto para la isomerización de las 2-piperazino-3-vinilpiridinas **117a-i** y **119b**.

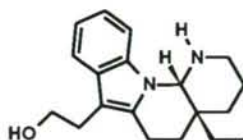


La isomerización regio y diastereoespecífica del dímero **119b** es consistente con el mecanismo propuesto. El compuesto **119b** presenta dos tipos de átomos de hidrógeno susceptibles de sufrir el desplazamiento sigmatrópico: los situados sobre grupos α -metileno ($H-3$ y $H-6$) o los situados sobre los grupos α -metino (H^*). Los desplazamientos sigmatrópicos transcurren selectivamente con participación de los H^* situados sobre los grupos metino, pues originan los intermedios dipolares **122b** y **124b** con un grupo imonio tetrasustituido en su "extremo positivo", y por tanto de mayor estabilidad que los intermedios originados por reacción sobre grupos α -metileno, que presentarían "extremos positivos"

trisustituidos. La diastereoespecificidad se debe a la retención de configuración en los centros quirales durante el proceso de isomerización térmica. Esto es consecuencia de una migración suprafacial de los átomos de hidrógeno y de la adición selectiva del carbanión sobre los dobles enlaces imónicos, exclusivamente por el lado en el que tuvo lugar el reordenamiento concertado. Aunque la configuración de los centros quirales del compuesto de partida se pierde tras la formación del intermedio dipolar, la información necesaria queda almacenada como un único sentido de giro del grupo metileno que soporta el carbanión. Este sentido de giro se determina durante el proceso de reordenamiento concertado, que fuerza una aproximación disrotatoria de los extremos implicados en la migración del átomo de hidrógeno, y se mantiene durante la ciclación intramolecular favorecido por la atracción electrostática. Por ello, la ausencia de equilibrio en el sentido de giro del intermedio helicoidal (que implicaría un alejamiento inicial de cargas opuestas) permite la adición específica del carbanión. En consecuencia, tras el proceso de isomerización, la disposición de los grupos metilo continúa siendo 1,4-*trans* en el compuesto pentacíclico **120**.

3.2.3. Formación de compuestos tetracíclicos por isomerización térmica de 2-dialquil- y 2-alquilarilamino-3-vinilpiridinas; Síntesis de 1,8-naftiridinas fusionadas por electrociclación de 3-aza-1,3,5-hexatrienos.

El resultado obtenido en la isomerización térmica de 3-vinilpiridino derivados, que ha permitido la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos que contienen el sistema 1,8-naftiridina, debería permitir un fácil acceso a la formación de otros derivados heterotetracíclicos mediante el mismo principio de reacción y la utilización de aminas bicíclicas. En concreto, el empleo de indolinilo como sustituyente dialquilamino debe conducir a la obtención del correspondiente 3-vinil derivado, cuya isomerización térmica debe originar, de acuerdo con los casos previamente estudiados, derivados de indolo[2,1-a][1,8]naftiridina. Este sistema heterocíclico coincide con la estructura asignada al alcaloide indólico *goniomitina*, recientemente aislado⁷⁰, y que ya ha sido confirmada mediante síntesis total.⁷¹ La posibilidad de acceder de manera rápida a algunos derivados de este producto natural confiere un interés adicional al estudio de la isomerización térmica de 2-alquilarilamino-3-vinilpiridino derivados.



goniomitina

Como era de esperar, la isomerización térmica de diversas 3-vinilpiridinas con grupos dialquilamino y alquilarilamino en posición *orto* ha permitido la síntesis de nuevos sistemas heterotetracíclicos derivados de 1,8-naftiridina, pero también ha permitido descubrir un proceso de isomerización totalmente nuevo dentro de la química comprendida bajo el término "efecto *tert*-amino". Así, mientras las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas preparadas experimentan procesos de isomerización similares a los descritos para vinildialquilanilinas⁷², todas las 2-alquilarilamino-3-vinilpiridinas sintetizadas, aún estando estructuralmente dispuestas para experimentar el mismo proceso, reaccionaron mediante una secuencia de electrociclación hexatrieno-ciclohexadieno seguida de aromatización, para originar nuevos sistemas de anillos fusionados heterotetracíclicos. Este proceso de electrociclación, que impide obtener de forma directa los derivados de *goniomitina*, tiene lugar sobre un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico y constituye un nuevo método de preparación de 1,8-naftiridinas fusionadas. La electrociclación de sistemas 3-aza-1,3,5-hexatriénicos, aunque no demasiado citada en la bibliografía, se ha utilizado, sin embargo, para explicar la formación de diversos sistemas heterocíclicos:

⁷⁰ Radriambola, L.; Quirion, J.-C.; Kan-Fan, C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2123.

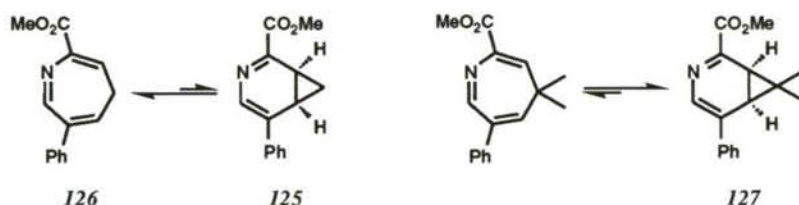
⁷¹ Seichi, T.; Sato, T.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 7, 462.

⁷² Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 311 y referencias allí citadas.

3.2.3.1. Introducción: Formación de compuestos heterocíclicos mediante electrociclación de sistemas 3-aza-1,3,5-hexatriénicos.

Neiman ha calculado mediante aproximaciones tipo HMO, EHT y CNDO/2 las funciones de onda de los orbitales HOMO y LUMO, las cargas netas y el orden de enlace de los enlaces π en los estados fundamental y excitados de diferentes sistemas azaheptatriénicos. Los resultados obtenidos permitieron concluir que la inserción del átomo de nitrógeno en lugar del grupo metino en posición 3 de un sistema hexatriénico no perturba las propiedades nodales de las funciones de onda y las diferencias en los valores numéricos de los coeficientes de participación de los orbitales atómicos en las funciones de onda moleculares pueden ser ignoradas a la hora de realizar comparaciones cualitativas.⁷³ Es, pues, de esperar que los sistemas azaheptatriénicos reaccionen mediante una aproximación disrotatoria de los extremos implicados, tal como se describe para los procesos de los análogos carbonados.⁷⁴ Aunque en general las electrociclaciones de 3-azatrienos aparecen como etapas en largas secuencias de reacciones propuestas para explicar la formación de los productos aislados, Sauer y *col.* han comprobado experimentalmente las predicciones de Neiman para sistemas 3-azaheptatriénicos, al observar la influencia de los sustituyentes sobre la apertura electrocíclica de 3,4-dihidropiridinas bicíclicas.⁷⁵ Así, la 3,4-dihidropiridina **125** se encuentra en equilibrio con la azepina **126**, y al igual que para el sistema análogo carbocíclico norcaradieno-cicloheptatrieno, el monociclo **126** es la especie predominante. Sin embargo, el derivado dimetilado **127** existe exclusivamente en la forma 3,4-dihidropiridina, gracias a la menor interacción estérica entre los grupos metilo.

Esquema 3.15: Apertura electrocíclica de 3,4-dihidropiridinas.⁷⁴



La formación del enlace entre las posiciones β y γ de un anillo de piridina mediante un proceso de electrociclación térmica se conoce desde el siglo pasado, en el que se describió la preparación, mediante pirólisis de aniles, de sistemas policíclicos como fenantridina **128** o benzofenantridina **129a,b**.⁷⁶

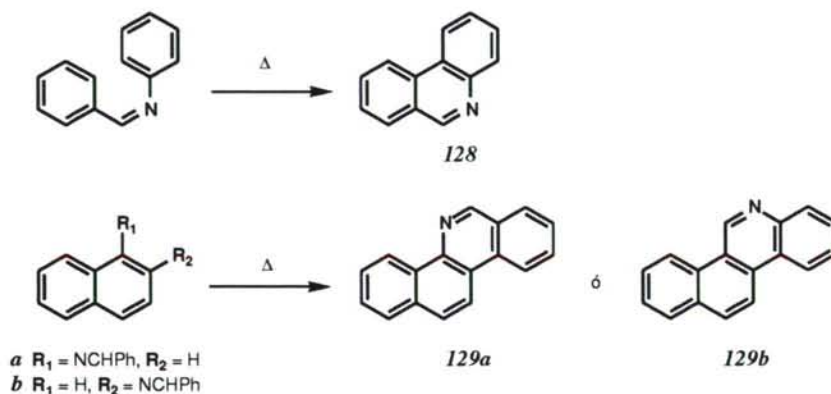
⁷³ Neiman, Z. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 1746.

⁷⁴ Okamura, W.H.; De Lera, A.R. "Comprehensive Organic Chemistry" (Trost, B.M.; Fleming, I. Ed), cap 6.2, pag. 699, Pergamon Press, London 1991.

⁷⁵ Göckel, U.; Hartmannsgruber, U.; Steigel, A.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 599.

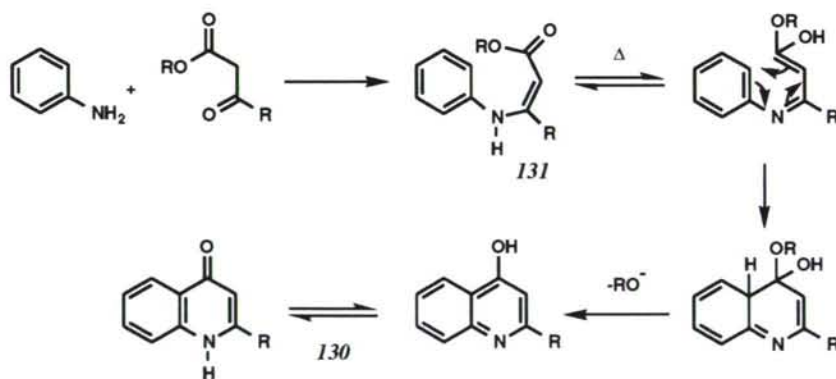
⁷⁶ a. Pictet, A.; Ankersmit, H.J. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1889**, 3339. b. Pictet, A.; Erlich, S. *Liebigs Ann.* **1891**, 266, 153.

Esquema 3.16: Formación de sistemas policíclicos mediante pirólisis de aniles.⁷⁶



La síntesis de Conrad-Limpach de 4-quinolonas **130** por isomerización térmica de arilaminoacrilatos **131** también se conoce desde el siglo pasado.^{77a} Limpach estableció como condiciones óptimas para el desarrollo de la isomerización el uso de Dowtherm® como disolvente, temperaturas altas (260-280 °C) y tiempos de reacción cortos.^{77b} El mecanismo propuesto para estas reacciones, cuya utilidad sintética ha sido revisada,⁷⁸ comprende la electrociclación y posterior aromatización de un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico.⁷⁹

Esquema 3.17: Síntesis de Conrad-Limpach de 4-quinolonas.⁷⁷



La combinación de una electrociclación térmica "hexatrieno-ciclohexadieno" con una reacción de eliminación proporciona un método muy versátil en la preparación de sistemas policíclicos. Jutz ha contribuido al desarrollo de su aplicación sobre sistemas azahexatriénicos y la ha convertido en una potente herramienta para la preparación de heterocíclon fusionados.⁸⁰ La formación de diversas piridinas, quinolinas e incluso 1,7-naftiridinas por electrociclación de 3-aza-1,3,5-hexatrienos, que se muestran a continuación, es un buen ejemplo de ello:

⁷⁷ a. Conrad, M.; Limpach, L. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1887**, 20, 944. b. Limpach, L. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1931**, 64, 969.

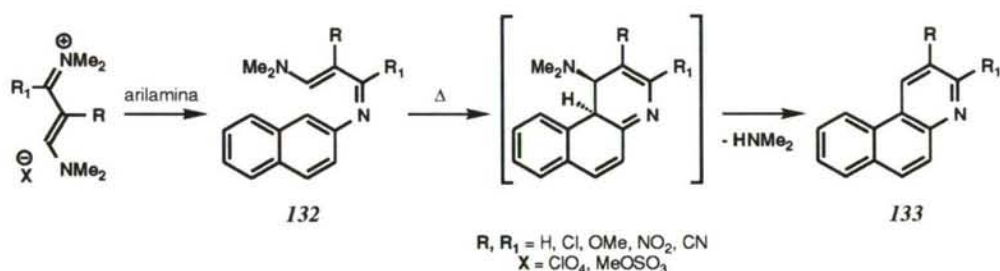
⁷⁸ Gurnos, M. *Chem. Heterocycl. Compd. (Weissberger-Taylor Series)* **1977**, 32(1), 139.

⁷⁹ Jutz, C.; Wagner, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, 11, 315.

⁸⁰ Jutz, C. *Top. Curr. Chem.* **1978**, 73, 125 y referencias allí citadas.

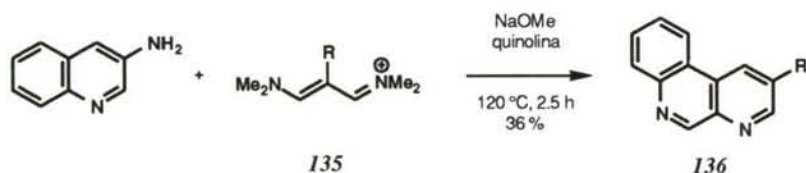
Las dimetilaminopropiliden-*N*-arilaminas **132**, fácilmente obtenidas por condensación de las correspondientes arilaminas y 3-dimetilaminoacroleínas, eliminan suavemente dimetilamina cuando se calientan, originando los quinolino derivados **133** mediante un proceso de electrociclación del sistema 3-azahexatriénico. La temperatura de reacción (115-210 °C) depende fundamentalmente de la diferencia de energía entre el doble enlace del sistema aromático y los restantes en el sistema hexatriénico. Así se explica la formación del anillo heteroaromático en disposición angular, a una temperatura inferior a la requerida cuando la amina es anilina.

Esquema 3.18: Formación de benzo[*f*]quinolinas mediante la secuencia electrociclación-eliminación.⁷⁹



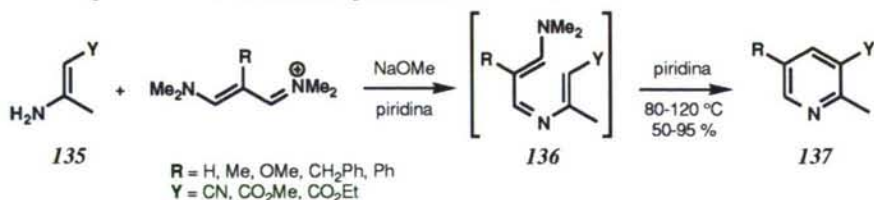
Cuando la arilamina es la 3-aminoquinolina, su calentamiento con la vinamidina adecuada, en presencia de metóxido sódico en quinolina, conduce en una sola etapa a la benzo[*f*][1,7]naftiridina **134** en moderado rendimiento.

Esquema 3.19: Formación de benzo[*f*][1,7]naftiridinas mediante electrociclación-eliminación.⁸⁰



La condensación de sales de vinamidinio con las enaminas **135** a temperatura ambiente y en presencia de metóxido sódico debe producir los intermedios **136**, con un sistema 3-azatriénico responsable de la formación, con buenos rendimientos, de las piridinas **137** mediante una electrociclación a baja temperatura seguida de la eliminación de dimetilamina.⁸¹

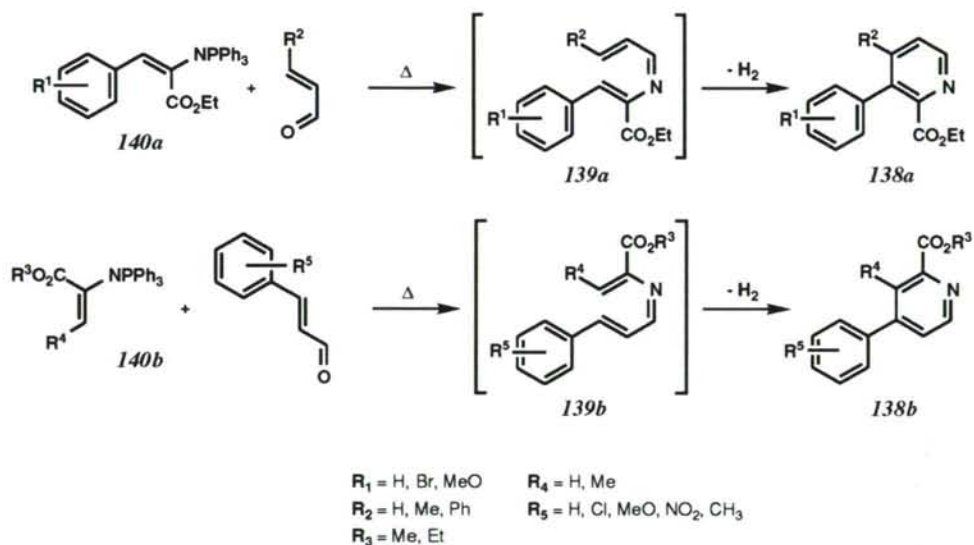
Esquema 3.20: Formación de piridinas mediante electrociclación-eliminación.⁸¹



⁸¹ Jutz, C.; Löbering, H.G.; Trinkl, K.H. *Synthesis* 1977, 326.

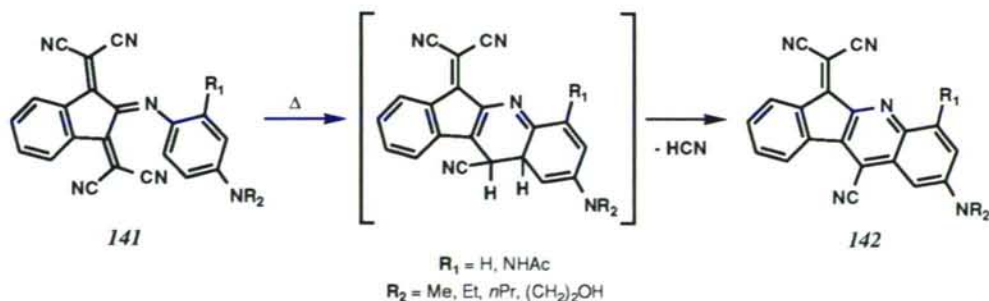
Recientemente, Molina y *col.*, han descrito la preparación de otras piridinas, **138a,b**, con grupos arilo en las posiciones 3 ó 4, mediante electrociclación térmica de los sistemas 3-aza-1,3,5-hexatriénicos presentes en los intermedios **139a,b**, resultado de una reacción tipo Aza-Wittig de los iminofosforanos **140a,b** y diferentes aldehídos α,β -insaturados.⁸²

Esquema 3.21: Preparación de 3- y 4-arilpiridinas mediante electrociclación de aldiminas.⁸²



La electrociclación térmica del grupo fenilazabutadieno presente en los compuestos **141**, seguida en este caso de una eliminación de ácido cianhídrico, permite preparar los cromóforos **142**. La utilización de disolventes polares hace posible que la temperatura requerida para el transcurso de este proceso termocrómico disminuya considerablemente.⁸³

Esquema 3.22: Termocroismo en derivados de fenilazabutadienos.

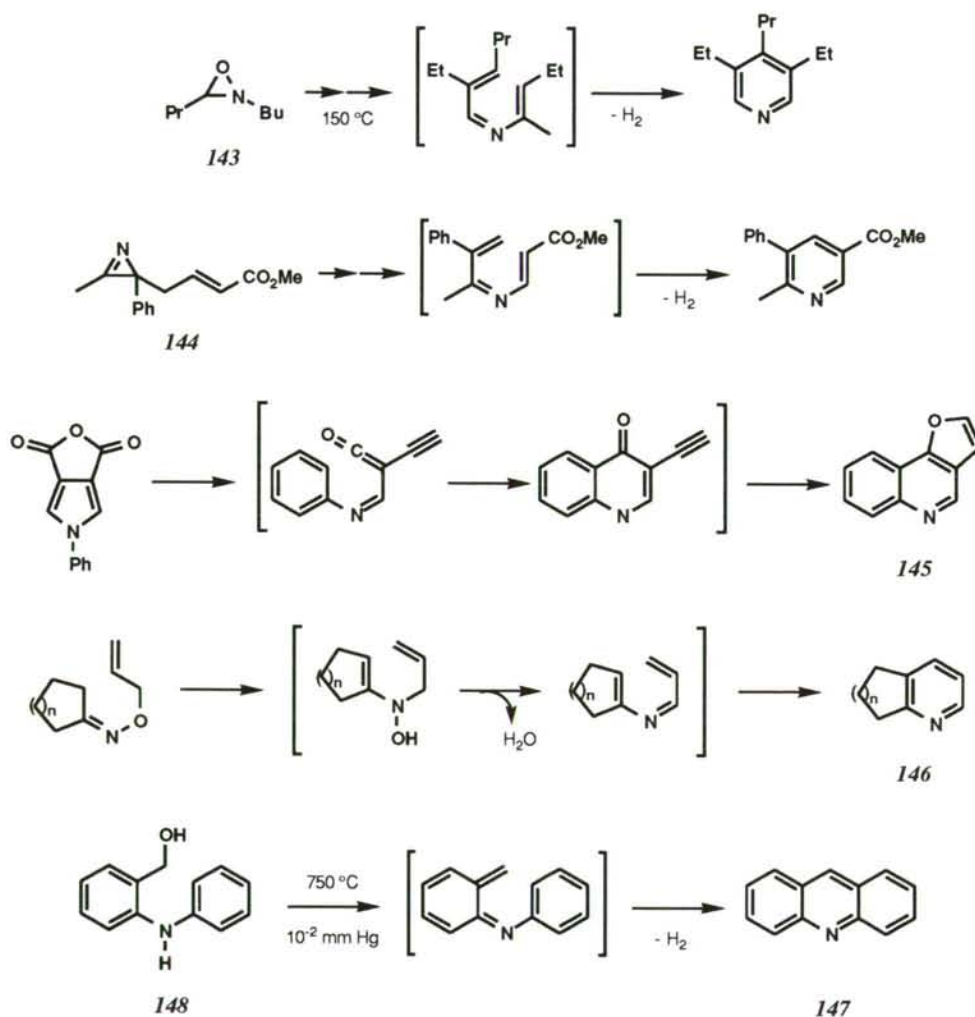


⁸² Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3773 y *Tetrahedron* **1993**, 49, 7769.

⁸³ Bello, K.; Griffiths, J.; de Wit, P.P.; Erdhuis, E.W.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1031.

La obtención de piridinas por calentamiento de oxaziranos **143**^{84a} o aziridinas **144**^{84b}, furo[3,2-*c*]quinolina **145** por pirólisis de anhídridos de pirrol^{84c}, cicloalquenopiridinas **146** por reordenamiento de *O*-alil éteres de cicloalquiloximas ^{85a} o acridinas **147** por pirólisis de *orto*-hidroximetilanilinas **148**^{85b} constituyen otros ejemplos encontrados en la bibliografía en los que se recurre a la electrociclación de un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico sobre un intermedio para explicar el reordenamiento observado.

Esquema 3.23: Otros procesos que transcurren mediante electrociclación de 3-aza-1,3,5-hexatrienos.^{84,85}



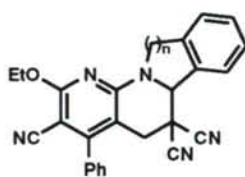
84 a. Schaeffer, F.C.; Zimmerman, W.D.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2170. **b.** Padwa, A.; Carlsen, P.H.J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 433. **c.** Cava, M.P.; Bravo, L.P. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4631.

85 a. Kusumi, T.; Yoneda, K.; Kakisawa, H. *Synthesis* **1979**, 221. **b.** Mao, Y.; Boekelheide, V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1547.

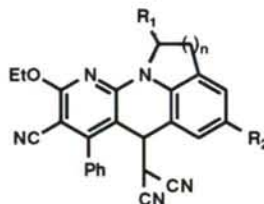
3.2.3.2. Isomerización térmica de 2-dialquil- y 2-alkilaryl-amino-3-vinilpiridinas.

La isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridino derivados resultó ser una ruta muy eficiente para la preparación de diversos derivados de los sistemas heterotetracíclicos isoindolo[2,1-*a*]- **149a**, isoquino[2,1-*a*]- **149b**, indolo[1,8,7-*a,b*]- **150a,c** y quino[1,9,8-*a,b*][1,8]naftiridinas **150b,d**. Los compuestos **150a-d**, formados mediante un proceso de isomerización sin precedentes dentro de la química del "efecto *tert*-amino", constituyen los primeros ejemplos descritos de sus respectivos sistemas de anillos condensados.

Figura 4: Derivados tetracíclicos de 1,8-naftiridina preparados por isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas.



149a,b $a n = 1$
 $b n = 2$



150a-d $a n = 1, R_1 = R_2 = H$
 $b n = 2, R_1 = R_2 = H$
 $c n = 1, R_1 = Me, R_2 = H$
 $d n = 2, R_1 = Me, R_2 = F$

Preparación y caracterización de los compuestos

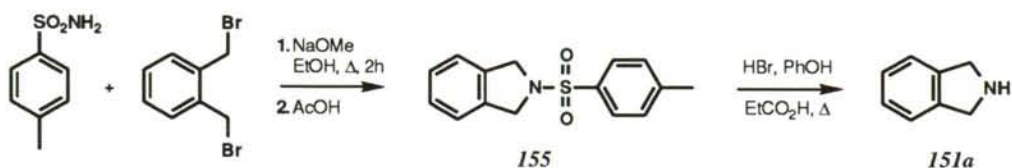
Los compuestos de partida para el estudio de la isomerización térmica se obtuvieron a partir del 2-cloro-3-formilpiridino derivado **96**, cuya preparación fué descrita en el apartado 3.1.1, página 31 de esta memoria. La reacción del compuesto **96** con las aminas bicíclicas apropiadas (**151a,b** y **152a-d**), en tetrahydrofurano (condiciones A) o dimetilformamida (B) a ebullición rindió las correspondientes 2-dialquilamino-3-formilpiridinas **153a,b** ó 2-alkilaryl-amino-3-formilpiridinas **154a-d** con rendimientos entre moderados y buenos, tal como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: 2-Amino-3-formilpiridinas **153a,b** y **154a-d** preparadas.

pro- ducto	condi- ciones	grupo amino	R (%)	señales características de RMN NCH_2 (J, Hz)	NCH_2
153a	A	isoindolino 151a	97	4.93 (s ancho, 4H)	56.2
153b	A	tetrahydroisoquinolino 151b	94	4.02 (t, 2H, J = 5.8)	46.7
154a	A	indolino 152a	95	4.02 (t, 2H, J = 7.7)	54.7
154b	B	tetrahydroquinolino 152b	70	3.93 (t, 2H, J = 6.4)	48.8
154c	A	2-metilindolino 152c	85	5.05 (m, 1H)	60.1
154d	B	2-metil-6-fluoro tetrahydroquinolino 152d	50	4.85 (m, 1H)	52.6

Mientras que las aminas **151b** y **152a-d** son productos comerciales, el 1,3-dihidro-1*H*-isoindol **151a** fue sintetizado siguiendo el procedimiento descrito por Bornstein.⁸⁶ Para ello se calentó el 2-(*p*-tolilsulfonyl)dihidroisoindol **155**, preparado por reacción de dibromuro de *o*-xileno y *p*-toluensulfonamida en medio básico, con una mezcla de fenol, ácido bromhídrico concentrado y ácido propiónico.

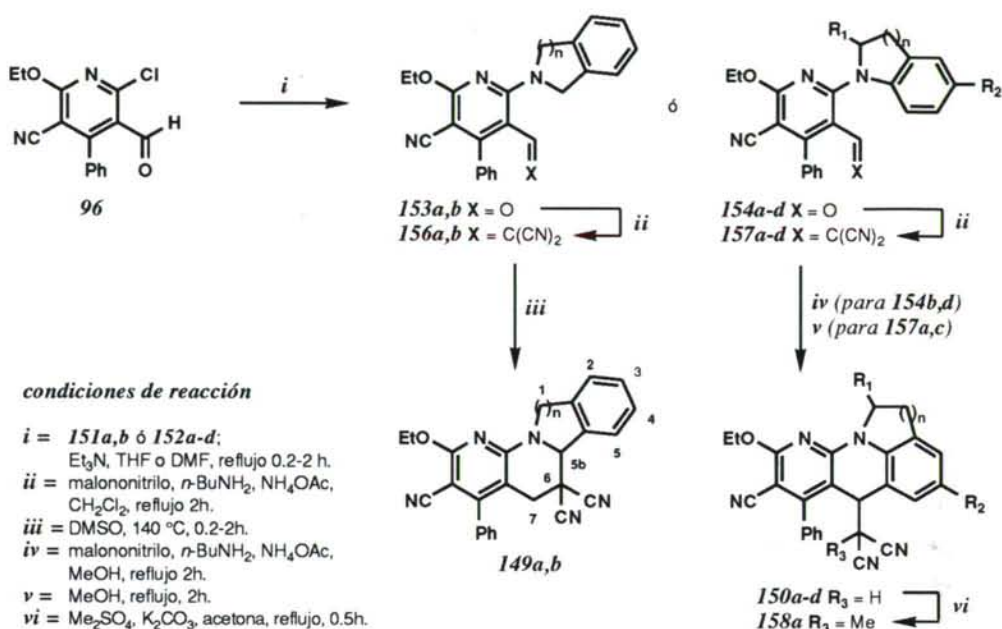
Esquema 3.24: Preparación de la isoindolina **151a**.⁸⁶



La condensación de Knoevenagel de **153a,b** y **154a-d** con malononitrilo en diclorometano a reflujo y *n*-butilamina y acetato amónico como catalizador dió lugar a los correspondientes 2-dialquilamino- y 2-alkilaryl-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridino derivados **156a,b** y **157a,c**. Tras purificación mediante cromatografía en columna, estos compuestos pudieron ser aislados como sólidos amarillos en altos rendimientos (85-95%). Las señales de absorción de PyHCC(CN)_2 en los espectros de RMN de ^1H como singletes con desplazamiento comprendido entre $\delta = 7.5 - 7.7$ y las señales de PyHCC(CN)_2 en los espectros de ^{13}C desacoplados, también como singletes con desplazamiento comprendido entre $\delta = 155 - 157$ son típicas para los 2-amino-3-vinilpiridino derivados **156a,b** y **157a,c**. En el caso de los 2-(quinolin-1-il)-3-(2,2-dicianovinil)piridino derivados **157b,d**, los crudos de reacción presentan como producto mayoritario (CCF) los compuestos ciclados **150b,d**, que fueron los únicos productos aislados tras la cromatografía en columna (gel de sílice).

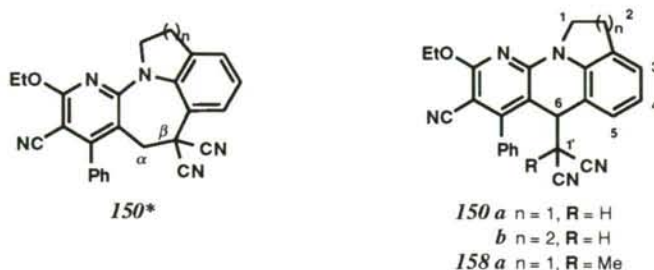
Al igual que para los otros 2-dialquilamino-3-vinilpiridino derivados, el calentamiento de los compuestos **156a,b** originó las correspondientes 1,8-naftiridinas fusionadas **149a,b**. El derivado de 1,3-dihidroisoindol **156a** necesitó 12 horas en dimetilsulfóxido a 140°C para completar su isomerización al tetraciclo **149a**. El espectro de RMN de ^1H de este compuesto muestra como señales características las absorciones a $\delta = 5.23$ (sa, H-5b) y $\delta = 3.26$ y 3.35 (sistema AB, $J = 16.2$ Hz, H-7). Cuando el grupo amino es el isoquinolino, la isomerización térmica de la 3-vinilpiridina correspondiente puede originar dos isómeros: isoquino[2,1-*a*]-e isoquino[2,3-*a*][1,8]naftiridinas. Sin embargo el calentamiento de **156b**, tanto en etanol a reflujo durante 30 min. como en dimetilsulfóxido a 140°C durante 10 min., originó un único producto de reacción **149b**, por ciclación regioespecífica a través de la posición bencílica del grupo amino. La estructura isoquino[2,1-*a*][1,8]naftiridina se confirma con el espectro de RMN de ^1H **149b**, que incluye un singlete característico a $\delta = 4.94$ que integra por un hidrógeno y que únicamente puede asignarse al protón sobre el carbono cabeza de puente (H-6b, ver Espectros, pág. 210).

Esquema 3.25: Preparación e isomerización térmica de los 2-dialquilaminoderivados **156a,b** y 2-alkilarylaminoderivados **157a-d**.⁸⁷



El calentamiento de los 2-alkilaryl-amino-3-vinilpiridino derivados **157a** y **157b** (generado *in situ* por reacción de **154b** con malononitrilo en presencia de *n*-butilamina y acetato amónico) en metanol durante 30 min., originó su completa transformación en un único producto de reacción en cada caso. Dichos productos de reacción, sólidos incoloros, mostraban una intensa fluorescencia al ser irradiados a 254 nm sobre las placas de CCF realizadas para seguir el curso de la reacción. Sus espectros de RMN de ¹H mostraron, de forma inesperada, los grupos de señales correspondientes a las absorciones de las cadenas aminoalquilo inalteradas (N(CH₂)₂ y N(CH₂)₃ para los casos **a** y **b**, respectivamente), la desaparición de un protón aromático, así como la aparición de dos nuevos protones alifáticos como un sistema AB. Estos datos indicaron que la isomerización en vez de transcurrir sobre un grupo α-metileno al nitrógeno, como era de esperar atendiendo a los casos estudiados, había afectado al anillo aromático del grupo amino. Dos estructuras heterotetracíclicas en las que el nuevo enlace se establece entre el anillo aromático del grupo amino y las posiciones α y β del grupo vinilo, **150** y **150*** respectivamente, resultaban compatibles con los datos obtenidos mediante RMN de ¹H (ver Figura 5, siguiente pág.). La realización de experimentos DEPT de RMN de ¹³C permitió descartar la estructura **150***, al establecer que las nuevas señales alifáticas correspondían a dos carbonos terciarios. La correlación entre estas señales, asignadas por tanto al grupo R₂HCCCH(CN)₂, con el nuevo sistema AB asignado a R₂HCCCH(CN)₂ mediante experimentos 2DHETCOR, permitió asignar inequívocamente las estructuras **150a,b** para los productos de la isomerización (ver *Espectros*, págs 211-213).

Figura 5: Estructuras propuestas para los productos de la isomerización de 2-alkilarilamino-3-vinilpiridinas **157a-d**.



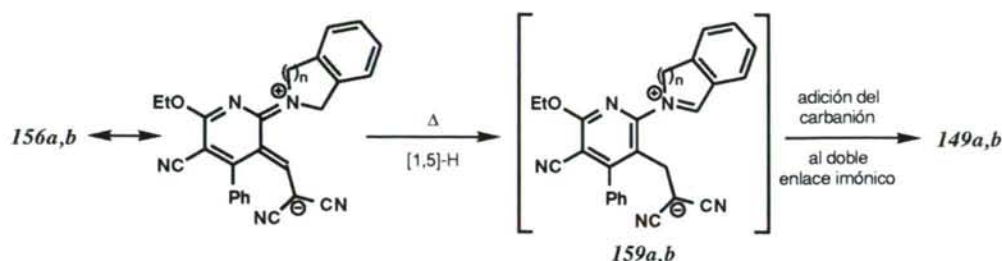
La presencia de dos grupos CN sobre el carbono C-1' de los compuestos **150a,b** debía permitir la fácil formación de un enolato, cuya alquilación fue ensayada como comprobación química de la estructura propuesta. Así, la reacción de **150a** con sulfato de dimetilo y carbonato potásico, en acetona a reflujo durante 0.5 h, dió lugar a la formación del derivado metilado en la posición 1' **158a**. Las absorciones de los grupos $R_2HCC(CN)_2CH_3$ y $R_2HCC(CN)_2CH_2$ como singletes que integran por uno y tres protones, con desplazamientos $\delta = 4.75$ y $\delta = 1.36$, respectivamente, en el espectro de RMN de 1H son consistentes con la estructura **158a** (ver Espectros, pág. 216).

De manera similar, el calentamiento de los 2-alkilarilamino derivados **157c** y **157d** (generado *in situ* por reacción de **154d** con malononitrilo en presencia de *n*-butilamina y acetato amónico) en metanol durante 2 h., condujo a los correspondientes isómeros tetracíclicos **150c,d**. Mientras que **150c** se aisló como una mezcla de dos diastereoisómeros (*cis*- y *trans*-1-metil-6-(2,2-dicianometil)-indolo[1,8,7-*a,b*][1,8]naftiridino derivado) en proporción 1:2, según se calculó mediante la relación entre las integrales correspondientes a absorciones análogas en el espectro de RMN de 1H , el compuesto **150d** se aisló como un único diastereoisómero con un rendimiento del 63%.

Mecanismo de la isomerización y discusión de los resultados

La isomerización térmica de los compuestos **156a-b** y **157a-d** debe transcurrir mediante un proceso en dos etapas y con participación de un intermedio dipolar. En el caso de los compuestos **156a,b** tiene lugar un proceso similar al descrito con anterioridad para otros dialquiamino derivados (**94a-k** y **117a-i**, pág. 38 y 43): una migración sigmatrópica [1,5]-H de uno de los protones sobre los grupos α -metileno al nitrógeno de los grupos amino origina un intermedio 1,5-dipolar **159a,b**. Posteriormente, la adición intramolecular del carbanión sobre el doble enlace imónico da lugar a los productos ciclados **149a,b**.

Esquema 3.26: Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **156a,b**.



La isomerización de los alquilarilamino derivados transcurre por formación de un nuevo enlace carbono-carbono entre las posiciones α del grupo vinilo y un grupo β -metino al nitrógeno del grupo amino, y debe transcurrir a través de un intermedio 1,5-dipolar **160a-d** (ver Esquema 3.27, en la siguiente pág.). La primera etapa de la reacción, que debe conducir a la formación del intermedio, puede interpretarse al menos de dos formas. Un ataque nucleófilo tipo "adición de Michael" del grupo arilamino con "carácter enamina" sobre la posición α del doble enlace vinílico altamente deficiente en carga puede rendir directamente el intermedio **160a-d**. Sin embargo, la naturaleza deficiente en carga de la posición α del anillo de piridina, acentuada por la presencia de otro grupo atractor de electrones en la posición β , debe comprometer al par libre de electrones del nitrógeno en una resonancia sobre el anillo de piridina, disminuyendo la reactividad tipo "enamina" del mismo y dando lugar a la participación de formas resonantes tipo **157a-d**,⁸⁸ cuyo nitrógeno con carácter positivo confiere especial reactividad (tipo "tert-amino") a dialquilaminopiridinas y dialquilanilinas. El sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico presente en estas formas resonantes, debe sufrir un fácil proceso de electrociclación, que requiera bajas temperaturas de reacción (de forma similar a la observada por Jutz⁸⁹) para rendir el intermedio **160a-d**. Una segunda etapa, en la que el intermedio intercambia protones con el disolvente en un proceso ácido-base permite recuperar la aromaticidad del grupo amino involucrado en la isomerización, haciendo la ciclación irreversible.

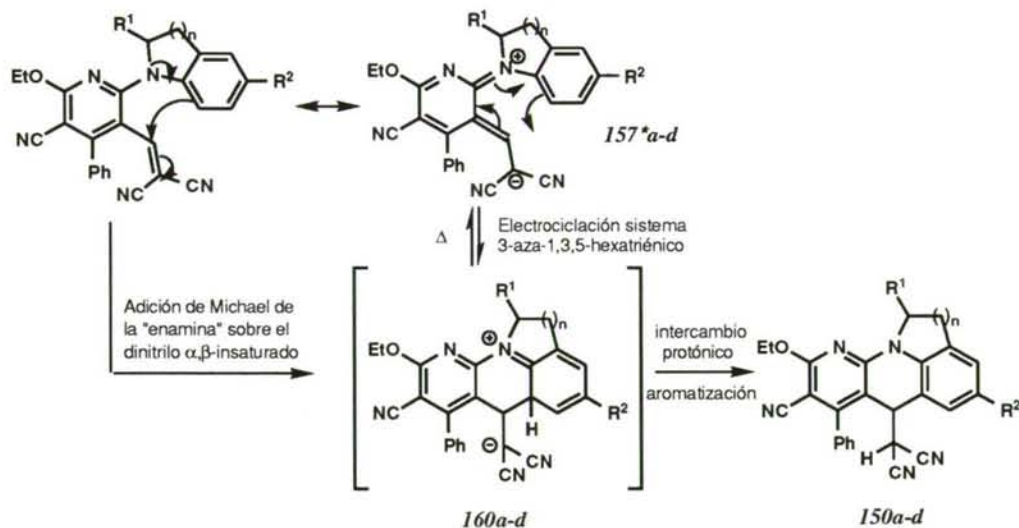
La participación de intermedios dipolares tipo **160a-d** en el proceso de isomerización de los alquilarilamino derivados **157a-d** se pone de manifiesto mediante la dependencia observada entre la polaridad del disolvente empleado y la temperatura requerida para lograr la isomerización. De esta manera, aunque no se observó el progreso de la isomerización tras reflujo de los compuestos **157a,c** en cloruro de metileno, acetona o cloroformo durante 15

⁸⁸ Los intermedios tipo aza-*o*-xililenos (similares a los **157***) participan en otras reacciones de ciclación, que transcurren a través procesos concertados tipo Diel-Alder o electrociclación. Ver, por ejemplo: a. Ito, Y.; Miyata, S.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5250. b. Bowen, R.D.; Davies, D.E.; Fishwick, C.W.G.; Glasbey, T.O.; Noyce, S.J.; Storr, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4501. c. Wojciechowski, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7277.

⁸⁹ Jutz, C. *Top. Curr. Chem.* **1978**, *73*, 125.

h., el calentamiento de los mismos compuestos en metanol a 40 °C durante 6 h. dió lugar a su completa isomerización. Una dependencia similar entre la temperatura requerida para el transcurso de la isomerización y la polaridad del disolvente empleado ha sido también descrita para otros procesos térmicos que transcurren con electrociclación de un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico.⁹⁰

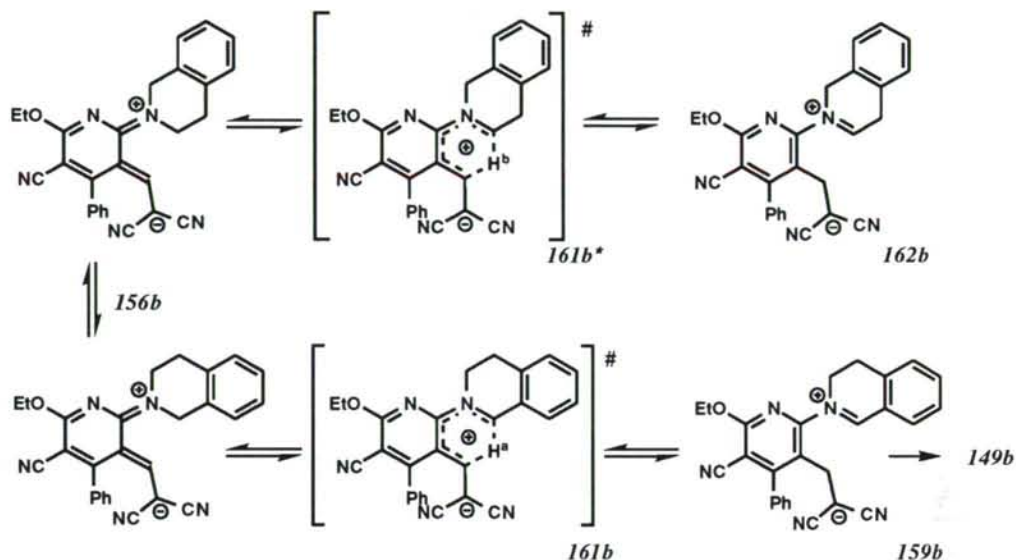
Esquema 3.27: Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de los 2-alquilarilamino derivados **157a-d**.



La regioselectividad observada en la formación de **149b** y **150a-d** es consistente con los mecanismos propuestos para la isomerización. En ambos procesos la formación del intermedio dipolar constituye la etapa determinante. Para los 2-dialquilamino derivados la formación del intermedio dipolar debe ser un proceso endotérmico, por lo que asumiendo el postulado de Hammond, la estructura del estado de transición recordará la del intermedio dipolar. En consecuencia, la diferencia de energía entre los estados de transición competitivos **161b** y **161b*** será similar a la diferencia de energía entre los posibles intermedios dipolares **159b** y **162b**. Por tanto, la reacción debe progresar hacia la formación del dipolo más estable tanto bajo control cinético como termodinámico. Así, la isomerización del isoquinolino derivado **156b** tiene lugar exclusivamente a través de la posición bencílica, debido a la mayor estabilidad del "extremo positivo" del intermedio **159b** en comparación con la correspondiente al otro posible intermedio **162b**, originado por la migración sigmatrópica de un protón H^b desde el otro grupo α -metileno al nitrógeno y que no disfruta de la deslocalización de la carga sobre un anillo aromático. Este efecto estabilizador explica también la mayor rapidez observada en la formación de **149a,b** con respecto a la de los análogos **94a,c** con grupos pirrolidino y piperidino como función dialquilamino (apartado 3.2.1, pág. 37).

⁹⁰ Bello, K.; Griffiths, J.; de Wit, P.P.; Erdhuis, E.W.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1031.

Esquema 3.28: Regioselectividad observada en la isomerización térmica del 2-isoquinol-3-vinilpiridino derivado **156b**.



Un razonamiento similar permite explicar la regioselectividad observada en la isomerización de los alquilarilamino derivados, que conduce a la formación exclusiva de los compuestos tetracíclicos **150a-d**, aún cuando los compuestos **157a-d** también se encuentran estructuralmente dispuestos para originar los isómeros **164a-d** mediante un proceso idéntico al experimentado por los dialquilamino derivados. La primera etapa de la isomerización de los compuestos **157a-d** será la formación competitiva de los intermedios dipolares **160a-d** ó **163a-d** a través de reacciones pericíclicas reversibles, que a la vez constituyen la etapa determinante de ambos procesos de isomerización (ver Esquema 3.29, siguiente pág.). La proporción en que se formen los intermedios **160a-d** y **163a-d** determinará la composición final de la mezcla de reacción, pues ambos evolucionan a través de procesos muy favorables e irreversibles (adición del carbanión al doble enlace imónico o aromatización) hacia los productos ciclados **150a-d** y **164**. Bajo control termodinámico, la relación en que se forman los intermedios **160/163** dependerá de su estabilidad relativa, que puede estimarse mediante la aplicación del Método de Klages-Wheland⁹¹ al cálculo de la entalpía de su interconversión. Así, a partir de las contribuciones de los enlaces implicados en la isomerización al calor de combustión de los intermedios (Tabla 5, siguiente pág.) se obtiene un valor de $\Delta H^\circ = 12.6$ Kcal/mol para la formación del intermedio **160** a partir de **163**.⁹²

91 a. Klages, F. *Chem. Ber.* **1949**, 82, 358. b. Wheland, G. W. "Resonancia en Química Orgánica" John Wiley & Sons, New York 1955.

92 La conversión de **163** en **160** requiere la sustitución de un doble enlace C=C aromático por dos enlaces sencillos C-C sobre un dieno conjugado.

Esquema 3.29: Regioselectividad observada en la isomerización térmica de las 2-alkilaryl-amino-3-vinilpiridinas **157a-d**.

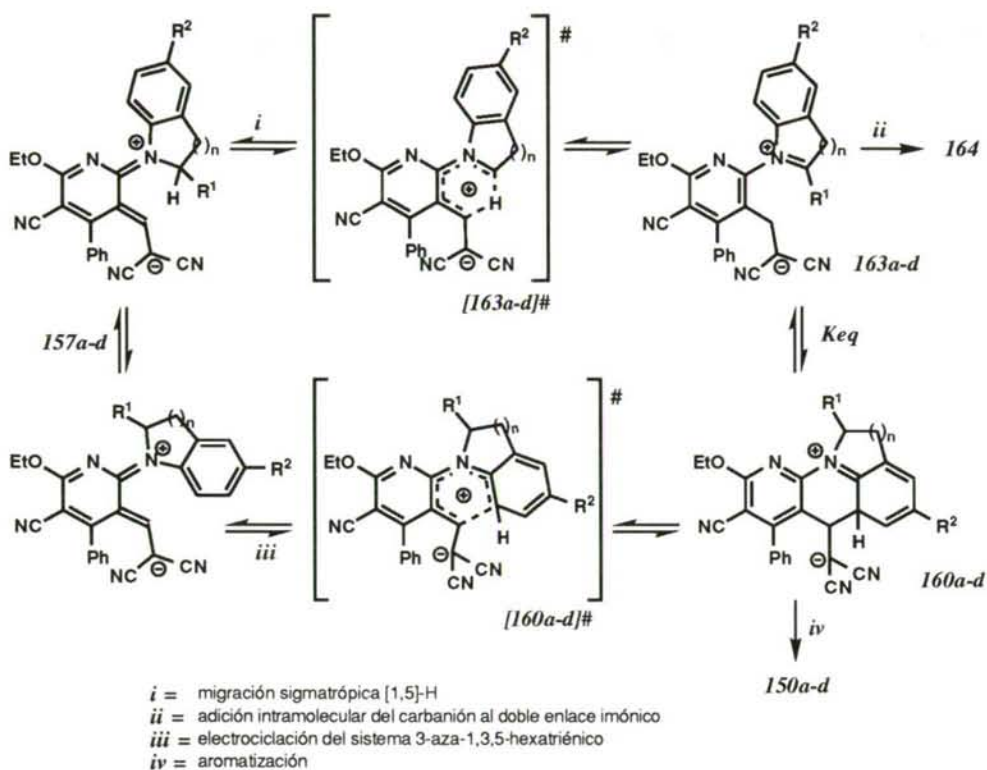


Tabla 5: Contribución de los enlaces al calor de combustión de **160** y **163**.

Compuesto	Enlace	Contribución ^a (Kcal/mol)	Contenido calorífico relativo (Kcal/mol)
163	C=C trisustituido	114	78
	E de resonancia (2 β)	-36	
160	2 x C-C	2 x 49.3	90.6
	ciclo de 6 miembros	1	
	E de conjugación del dieno (0.5 β)	-9	

^a Datos tomados de Wheland, G.W. "Resonancia en Química Orgánica", John Wiley & Sons, New York, 1955.

$$\Delta H^{\circ}_{eq} = 12.6$$

Dado que la isomerización es un proceso intramolecular, la variación de entropía en el mismo debe ser poco importante, y considerando la variación de entalpía equivalente a la de la energía libre de Gibbs, puede estimarse el valor de la constante de equilibrio a la temperatura de reacción. De esta forma, la relación entre las concentraciones de los intermedios **160** y

163 a la temperatura de reacción, $Keq = \exp (-\Delta G^\circ / RT) = 1.8 \cdot 10^{-9}$, implica la formación de una cantidad tan pequeña del compuesto **160** que no sería detectable. Es por tanto necesario asumir que el curso de esta isomerización se haya bajo un control cinético, pues transcurre selectivamente a través de los intermedios termodinámicamente menos estables. La formación específica de los productos **150a-d** se deberá a una mayor estabilidad relativa de los estados de transición que intervienen en el proceso de electrociclación del sistema azahexatriénico ([**160a-d**]#) con respecto a los correspondientes al proceso de migración sigmatrópica ([**163a-d**]#).

3.2.4. Selectividad en la isomerización térmica de 2-piperidino-3-vinilpiridinas.

La extensión del campo de aplicación del "efecto *tert*-amino" a la preparación de sistemas heterocíclicos fusionados que contienen el grupo 1,8-naftiridino, así como la estereoselectividad observada en la síntesis de heterociclos via "efecto *tert*-amino" nos indujo a la preparación de nuevas 2-piperidino-3-vinilpiridinas aquirales sustituidas en la posición 4 del grupo amino para el estudio de su comportamiento frente a la isomerización térmica.

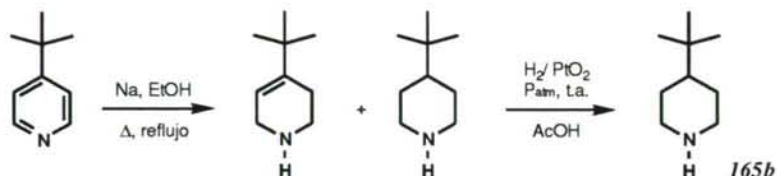
La introducción de un centro proquiral sobre el grupo amino de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas provoca una diastereoselectividad en su proceso de isomerización, cuya extensión varía con la naturaleza del sustituyente y las condiciones de reacción elegidas. El estudio de la conformación en disolución y la determinación de la configuración relativa de los productos de la isomerización mediante espectroscopía de RMN, la resolución de las mezclas de diastereoisómeros obtenidas mediante la variación sistemática de las condiciones de reacción y el cálculo de la estabilidad relativa de los precursores, productos y posibles estados de transición mediante el empleo de la mecánica molecular ha permitido la elaboración de una explicación para la estereoselectividad observada en el proceso de isomerización.

Preparación y caracterización de los compuestos

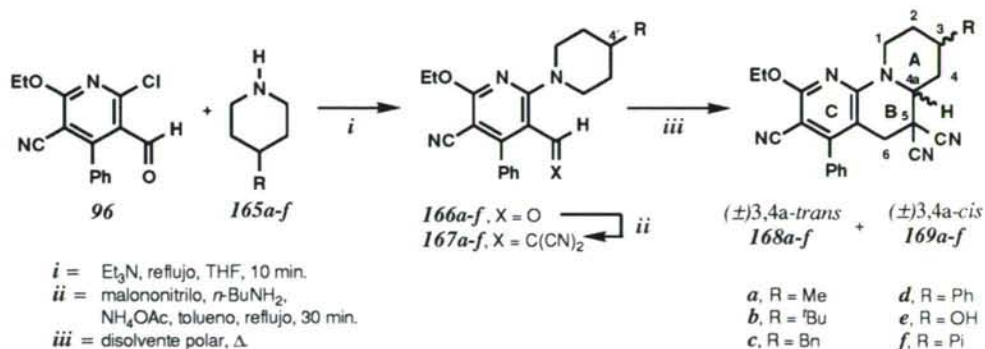
Los compuestos de partida para el estudio de la isomerización térmica fueron preparados a partir del 2-cloro-3-formilpiridino derivado **96**, mediante el procedimiento descrito para otros 2-amino-3-vinilpiridino derivados. La sustitución nucleófila del átomo de cloro en posición α del anillo de piridina por las piperidinas **165a-f** sustituidas en posición 4 se realizó en THF a reflujo, utilizando trietilamina como base auxiliar. Los aldehidos correspondientes **166a-f** se obtuvieron en buenos rendimientos (entre 86 y 96%) y su estructura fue confirmada por espectroscopía de RMN de ^{13}C (los carbonos de los grupos α -metileno al nitrógeno PyNCH_2 y carbonilo PyCHO presentan sus absorciones con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 46.8 - 50.4$ y $\delta = 185.7 - 185.9$, respectivamente).

Las piperidinas 4 sustituidas **165a,c-f** son comerciales, mientras que la 4-*tert*-butilpiperidina **165b** fue sintetizada de acuerdo con las indicaciones encontradas en la bibliografía.⁹³ La reducción de la 4-*tert*-butilpiridina con sodio en etanol proporciona una mezcla de aminas, cuya hidrogenación catalítica (1 atmósfera, t.a., dióxido de platino) permite obtener la 4-*tert*-butilpiperidina en forma pura.

⁹³ Crowley, P.J.; Robinson, M.J.T.; Ward, M.G. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 915.

Esquema 3.30: Preparación de la 4-*tert*-butilpiperidina **165b**.⁹²


La condensación de Knoevenagel del grupo carbonilo de los compuestos **166a-f** con malononitrilo se llevó a cabo en tolueno a reflujo en presencia de *n*-butilamina y acetato amónico como catalizadores, obteniéndose, de esta manera, los 2-piperidino-3-(2,2-dicianovinil)piridino derivados **167a-f** como sólidos intensamente amarillos con excelentes rendimientos (90-97%). Dichos compuestos **167a-f** presentan como señales características los singletes entre $\delta = 7.41$ y $\delta = 7.47$ correspondientes a los protones vinílicos en los espectros de RMN de ^1H y las absorciones de los carbonos en posición α del grupo vinilo con desplazamiento $\delta = 157$ en sus espectros de RMN de ^{13}C . El calentamiento de los 2-piperidino-3-vinilpiridino derivados **167a-f** en disolventes polares (acetonitrilo, piridina, *n*-butanol, dimetilsulfóxido) originó su conversión en los correspondientes productos ciclados con estructura pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridina.

 Esquema 3.31: Preparación e isomerización térmica de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas **167a-f**.⁹⁴


Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (SiO_2), los productos de reacción se obtuvieron como mezclas de dos diastereoisómeros: *trans*-3,4a-dihidro **168a-f** y *cis*-3,4a-dihidro **169a-f** pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridino derivados, tal como mostraron los espectros de RMN de ^1H , que incluían un conjunto de señales características para cada diastereoisómero. La integración de estos pares de señales permitió comprobar una cierta diastereoselectividad en el proceso de isomerización. Así, las absorciones correspondientes a los hidrógenos cabeza de puente H-4a, aparecen como doble dobletes con desplazamientos comprendidos entre $\delta = 3.85 - 4.16$ para los isómeros mayoritarios y entre δ

= 3.63 - 3.84 para los isómeros minoritarios (Tabla 6). La diastereoselectividad observada varía con la naturaleza del sustituyente sobre el anillo de piperidina y la temperatura y polaridad del disolvente empleado para realizar la isomerización. Así, se observan mejores selectividades cuando el sustituyente R en posición 4' (del grupo piperidino) es apolar y grande (*tert*-butilo > fenilo > metilo) que cuando es polar, en cuyo caso la selectividad es baja independientemente de su tamaño (hidroxilo ~ piperidino). En general, el aumento de la temperatura y polaridad del disolvente produce una disminución de la selectividad y del tiempo de reacción. Los mejores resultados se obtienen utilizando alcohol *tert*-amílico (3,3-dimetil-2-butanol) a 110 °C. Temperaturas inferiores incrementan excesivamente el tiempo de reacción (semanas) mientras que la isomerización en disolventes de menor polaridad requiere temperaturas mayores y conducen a peores resultados (Tabla 7).

Tabla 6 : Selectividad en *tert*-amil alcohol a 110 °C y correlación de las señales características para los compuestos **168/169a-f**.

<i>R</i>	<i>ed</i> (%)*	<i>tiempo de reacción</i> (<i>rendimiento</i>)	<i>señales características ¹H RMN (δ, ppm)</i>				<i>método de separación</i>
			Mayoritario		Minoritario		
			H-4a	Heq-1	H-4a	Heq-1	
Me	42	12 d. (90)	3.85	4.66	3.68	5.05	HPLC
<i>t</i> -Bu	64	12 d. (85)	3.96	4.27	3.63	5.08	cristalización
Bn	30	14 d. (92)	3.96	4.64	3.65	5.04	cristalización
Ph	54	15 d. (80)	3.92	4.60	3.84	5.22	cristalización
OH	20	15 d. (80)	4.16	4.82	3.72	5.06	cromat. flash
Pi	18	10 d. (75)	4.05	4.50	3.70	5.09	cromat. flash

* Obtenida en base a la relación entre las integrales de señales análogas en los espectros de RMN de ¹H.

Tabla 7 : Dependencia de la selectividad en la isomerización de **167a** con la temperatura y polaridad del disolvente.

<i>temperatura</i> (DMSO), °C	<i>ed</i> (%)*	<i>tiempo de reacción</i> (<i>rendimiento</i> , %)	<i>disolvente</i> (140 °C)	<i>ed</i> (%)*	<i>tiempo de reacción</i> (<i>rendimiento</i> , %)
80	34	17 d. (81)	acetonitrilo	34	1 d. (98)
100	28	4 d. (87)	piridina	28	2 d. (94)
120	24	10 h. (93)	<i>n</i> -BuOH	34	3.5 d. (97)
140	22	3.5 h. (92)	pentanol	38	5 d. (85)
160	18	1 h. (86)	<i>t</i> -amilalcohol	40	6 d. (87)

El análisis de estos resultados permite considerar, en una primera aproximación, que la selectividad de la isomerización térmica se podría encontrar determinada por un control termodinámico del proceso, que favorecería la formación mayoritaria del diastereoisómero más estable.

Cálculos de mecánica molecular permitieron localizar las conformaciones de mínima energía para los diastereoisómeros 3,4a-*cis* y 3,4a-*trans*. Una conformación silla para el anillo A y semisilla para el anillo B, que se encuentran fusionados a través de un nitrógeno sp²

(debido a la conjugación del par libre de electrones con el anillo de piridina C) y un carbono cabeza de puente con su hidrógeno H-4a en disposición axial, resulta ser la conformación de mayor estabilidad que el campo de fuerza MMX predice para ambos diastereoisómeros (Figura 6, pág. 65).⁹⁵ Por tanto, la disposición axial o ecuatorial del sustituyente R en posición 3 sobre el anillo A es la única diferencia entre las conformaciones de los diastereoisómeros. Los valores teóricos de la energía que el campo de fuerza MMX predice para las conformaciones más estables de los diastereoisómeros se muestran en la Tabla 8. Las diferencias de energía predichas para las parejas *cis/trans* **a-d** se encuentran en buena concordancia con otros valores de energía conformacional ("valores A") descritos en la bibliografía,⁹⁶ y también se correlacionan de forma adecuada con las selectividades observadas experimentalmente (Tabla 8).

Tabla 8: Correlación entre la selectividad y los valores de la energía conformacional en la bibliografía y predichos por el campo de fuerza MMX.

	<i>R</i>	<i>selectividad observada</i>	<i>E (MMX) (Kcal/mol)</i>			<i>Valores A¹ (Kcal/mol)</i>
			<i>3,4a-cis</i>	<i>3,4a-trans</i>	ΔE	
<i>a</i>	Me	2.45:1	54.76	56.53	1.77	1.70
<i>b</i>	<i>t</i> -Bu	4.56:1	60.91	65.71	4.80	4.43
<i>c</i>	Bn	1.86:1	62.78	64.31	1.53	-
<i>d</i>	Ph	3.35:1	63.41	65.87	2.46	3.00
<i>e</i>	OH ²	1.50:1	56.27	56.67	0.40	0.52
<i>f</i>	Pi ²	1.43:1	69.40	69.50	0.10	-

¹ Tomados de Hirsch, J.A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199-222.

² No se consideran las contribuciones por interacciones dd/qq, que el campo de fuerza sobrevalora. Ver la tabla siguiente.

Es preciso señalar que, para las parejas *e* y *f*, las cuales presentan sustituyentes polares en posición 3 (grupos hidroxilo y piperidino), el campo de fuerza MMX no produce buenos resultados. Una excesiva estabilización de los conformeros con el sustituyente en disposición axial mediante interacciones dipolo-dipolo/carga-carga (dd/qq), posiblemente originada por la mayor proximidad entre el grupo polar y el nitrógeno piperidínico en estos conformeros en comparación con los que tienen el sustituyente en disposición ecuatorial, puede explicar esta desviación. La baja (o nula) contribución de este término a la diferencia de energía estérica para el resto de las parejas **168/169a-d**, permite despreciarlo y corregir así la desviación observada. Sin embargo, el campo de fuerza MMX, con una desestabilización (~1 Kcal/mol) por interacciones de Van der Waals para el conformero con el grupo piperidino en disposición ecuatorial, conduce a una deficiente evaluación de las energías relativas en el caso *f* (Tabla 9).

⁹⁵ Aunque no se han encontrado precedentes bibliográficos sobre las preferencias conformacionales de hexahidrobenczo[c]quinolininas o hexahidropirido[1,2-*a*][1,8]naftiridinas, la rápida interconversión entre semisillas flexibles descrita para las tetrahydroquinolininas (Booth, H. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1841) y la preferencia por la disposición *trans* para la mayoría de las quinolininas (Crabb, T.A.; Newton, R.F.; Jackson, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 109 y referencias allí citadas) se encuentra en concordancia con los resultados obtenidos mediante el empleo del campo de fuerza MMX.

⁹⁶ a. Winstein, S.; Holness, N.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5562. b. Anderson, J.E. *Quart. Rev.* **1965**, 426. c. Hirsch, J.A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199. d. Jensen, F.R.; Bushweller C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 344.

Tabla 9 : Contribuciones al valor de la energía estérica (MMX, Kcal/mol).

		<i>tensión</i>	<i>def.</i>	<i>cruzado</i>	<i>torsión</i>	<i>VdW</i>	<i>dd/qq</i>
Me	ec	3.08	8.41	0.34	22.76	21.44	-1.25
	ax	3.11	8.89	0.38	23.68	21.72	-1.25
	ΔE	-.03	-.48	-.04	-.92	-.28	0.00
OH	ec	3.00	8.39	0.32	23.17	21.37	-0.89
	ax	2.99	8.69	0.37	22.95	21.66	-5.89
	ΔE	0.01	-.30	-.05	0.22	-.29	5.00
Pi	ec	4.26	11.15	0.73	25.11	28.16	-1.12
	ax	4.22	11.18	0.68	26.03	27.38	-1.64
	ΔE	0.04	-.03	0.05	-.92	0.78	0.52

Por otro lado, los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones en disposición axial y ecuatorial H-4 y H-4a, obtenidas de los espectros de RMN de ^1H de los diastereoisómeros 3,4a-*cis* y 3,4a-*trans* (Tabla 10), confirman la disposición axial del protón H-4a para las conformaciones en solución de los productos ciclados.⁹⁷ Por consiguiente, en principio, es lógico pensar que la selectividad observada se debe a la formación preferente de los productos ciclados 3,4a-*trans* (con un sustituyente R en disposición ecuatorial), de mayor estabilidad que los 3,4a-*cis* (con R axial), mediante un control termodinámico del proceso.

Tabla 10: Valores de las constantes de acoplamiento (Hz) entre los protones H-4a, Hax-4 y Hec-4.

<i>R</i>		<i>3,4a-trans</i> 168		<i>3,4a-cis</i> 169	
		H-4a/H _{ax} -4	H-4a/H _{eq} -4	H-4a/H _{ax} -4	H-4a/H _{eq} -4
<i>a</i>	Me	11.4	4.0	11.7	2.9
<i>b</i>	<i>i</i> -Bu	11.0	4.0	10.7	2.8
<i>c</i>	Bn	12.1	3.2	11.7	2.9
<i>d</i>	Ph	11.7	3.3	11.7	2.9
<i>e</i>	OH	12.0	2.9	12.0	2.8
<i>f</i>	Pi	11.5	2.2	11.7	2.8

La resolución de las mezclas de diastereoisómeros mediante cromatografía flash (casos *e* y *f*), repetidas cristalizaciones fraccionadas (casos *b*, *c* y *d*) o HPLC semipreparativo en fase reversa (caso *a*), permitió la realización de experimentos bidimensionales de RMN ^1H / ^1H COSY sobre los diastereoisómeros puros (se muestran, como ejemplo, las correlaciones correspondientes al caso *c*, en las págs. 222 y 224), para comprobar la correcta asignación de las absorciones en sus espectros de RMN de ^1H . Sobre la base de una correcta asignación se abordó el estudio de la conformación en solución y la estereoquímica relativa de los diastereoisómeros mediante experimentos NOE DIFF de RMN de ^1H . La evaluación de una serie completa de experimentos NOE (Tabla 11) permite concluir que la conformación de los compuestos ciclados en solución se corresponde con la predicha por el campo de fuerza MMX. La observación de efectos NOE entre los protones H-4a y una de las absorciones correspondientes a los protones H-6 confirman la conformación en semisilla del anillo B. Los

⁹⁷ Jackman, L.M.; Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2nd Ed.; Pergamon Press, Oxford 1969.

efectos NOE observados entre los protones H-4a, Hax-1 y H-3 ó H-1' confirman también la conformación silla del anillo A. Sin embargo, la irradiación de los hidrógenos cabeza de puente H-4a de los isómeros mayoritarios produjo, entre otros, incrementos comprendidos entre el 1.95 y el 6.2 % en las absorciones asignadas a los protones del grupo R H-1' ó H-2', en lugar del esperado efecto NOE sobre las posiciones H-3. De manera similar, al irradiar H-4a en los diastereoisómeros minoritarios se observó el aumento de la absorción (2.4 - 4.7 %) de las señales asignadas a los protones H-3. Las irradiaciones inversas sobre H-3 y H-1' confirmaron una disposición relativa *cis* para los hidrógenos H-3 y H-4a sobre los diastereoisómeros minoritarios **169a-f**, mientras que al confirmarse la proximidad de H-4a y R en los isómeros mayoritarios **168a-f**, se concluye que para estos diastereoisómeros los hidrógenos H-4a y H-3 presentan una disposición relativa *trans*.

Figura 6: Conformaciones de mínima energía (MMX) para los compuestos **168c** y **169c** y efectos NOE característicos.

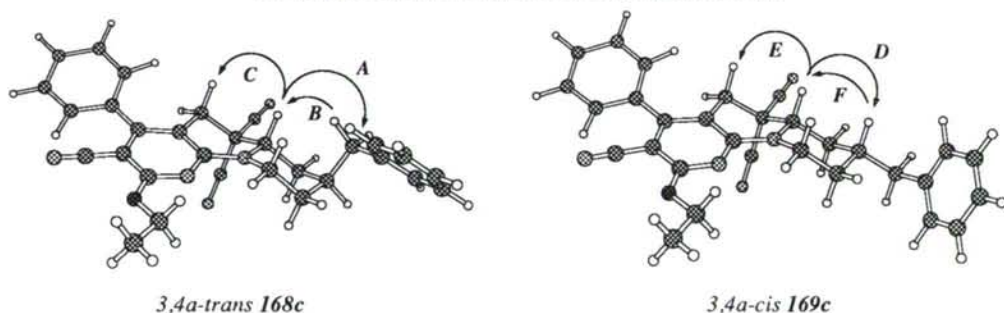


Tabla 11: Efectos NOE observados en la irradiación de los protones H-4a, H-3 y H-1' de los compuestos **168** y **169a-f**.

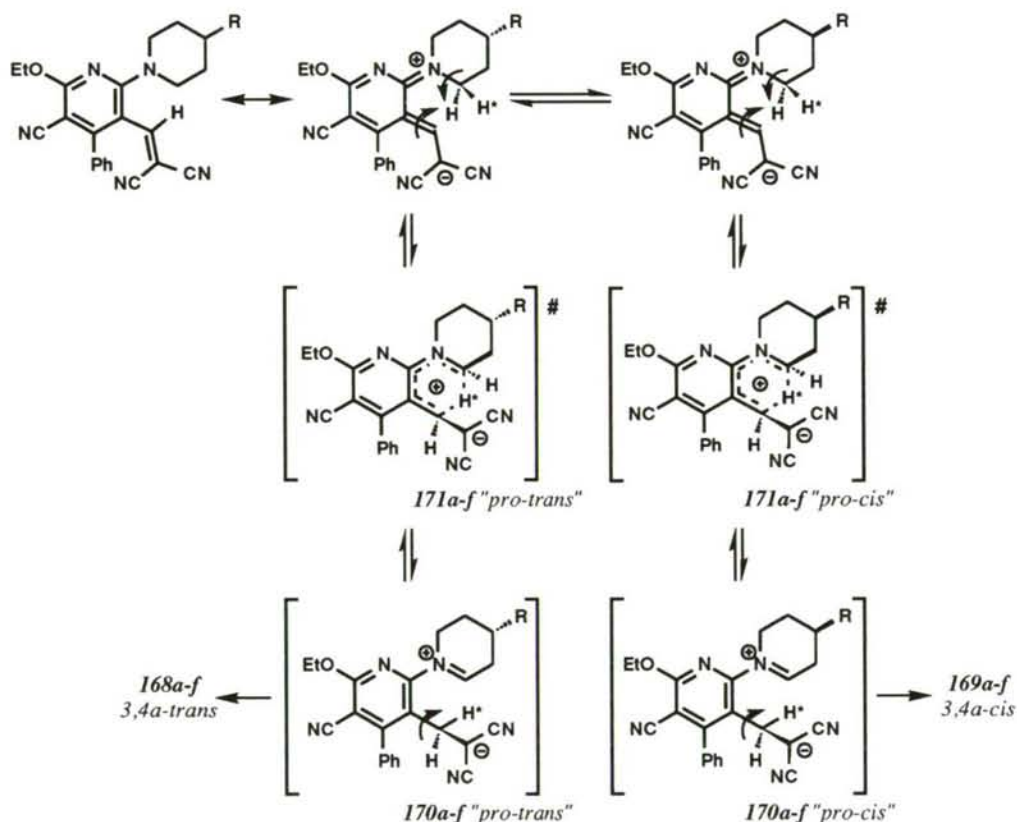
<i>R</i>	<i>diastereoisómero mayoritario</i>			<i>diastereoisómero minoritario</i>			
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	
	H-4a:H-1	H-1':H-4a	H-4a:H-6	H-4a:H-3	H-4a:H-6	H-3:H-4a	
<i>a</i>	Me	4.5	4.2	2.3	4.8	1.5	5.0
<i>b</i>	<i>t</i> -Bu	4.7	1.3	4.8	5.2	4.7	1.0
<i>c</i>	Bn	2.4	2.0	2.9	6.2	3.9	4.7
<i>d</i>	Ph	4.0	4.0	3.8	4.9	2.8	0.6
<i>e</i>	OH	4.3	3.2	2.5	-	-	-
<i>f</i>	Pi	4.4	3.0	2.5	1.9	3.3	1.7

Así, los experimentos de RMN al confirmar la conformación predicha por mecánica molecular para los productos ciclados en solución y la formación mayoritaria de los productos con stereoquímica relativa 3,4a-*trans*, y por tanto con el sustituyente R axial, establecen la formación selectiva del diastereoisómero menos estable termodinámicamente. Se concluye pues, que la isomerización no se encuentra bajo control termodinámico, por lo que la formación mayoritaria de los productos **168a-f** tiene que explicarse mediante un control cinético en la etapa determinante de la isomerización. Este resultado es consistente con la dependencia observada entre la selectividad y la temperatura de reacción (Tabla 7, pág. 62) que, aunque moderada, es regular.

Mecanismo de la isomerización y discusión de los resultados

La isomerización térmica de los 2-piperidino-3-vinilpiridino derivados transcurre mediante un proceso en dos etapas. La primera, que es la etapa determinante del proceso, comprende un desplazamiento sigmatrópico suprafacial [1,5] de hidrógeno de uno de los protones sobre los grupos α -metileno al nitrógeno del anillo de piperidina de los compuestos **167a-f**, para originar los intermedios 1,5-dipolares **170a-f**, cuyo "extremo negativo" se encuentra estabilizado por la presencia de dos grupos atractores de electrones. A continuación, la adición intramolecular del carbanión sobre el doble enlace imónico da lugar a los productos ciclados **168/169a-f**.

Esquema 3.32: Mecanismo propuesto para la isomerización de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas **167a-f**.



En el desplazamiento sigmatrópico se inicia una aproximación disrotatoria de los extremos implicados en el proceso concertado, cuyo sentido de giro se mantiene durante la adición intramolecular, favorecido por la atracción electrostática entre las cargas opuestas situadas en los extremos del dipolo. La ausencia de equilibrio en el sentido de giro del grupo metileno que soporta el carbanión en los intermedios **170a-f** (proceso que requeriría inicialmente una separación de cargas opuestas) hace posible el ataque selectivo del carbanión. De esta forma, la estereoquímica de los productos ciclados queda completamente determinada por la

configuración relativa de los estados de transición en la migración sigmatrópica **171a-f**. De esta manera, los estados de transición podrán considerarse como "pro-cis" o "pro-trans", y la selectividad del proceso de isomerización, que origina de forma mayoritaria los diastereoisómeros 3,4a-trans-**168a-f** será por tanto una consecuencia de la mayor estabilidad relativa de los estados de transición "pro-trans" en un proceso bajo control cinético.

Para evaluar la estabilidad relativa de los posibles estados de transición se optimizaron previamente las conformaciones de mayor estabilidad para los sustratos de la isomerización mediante el campo de fuerza MMX. Para las 2-(4-R-piperidino)piridinas, modelo de los compuestos **167a-f**, los conformeros "silla con sustituyente R ecuatorial" (SE) y "silla con sustituyente R axial" (SA) resultan ser los más estables para los casos **a**, **c**, **e** y **f**. La distorsión que produce la introducción de sustituyentes muy voluminosos (como es el caso de fenilo o *tert*-butilo) sobre anillos de seis miembros que contienen átomos con tendencia a una hibridación sp^2 ⁹⁸ (nitrógeno en la N-piridilpiperidina) hace que para los compuestos **167b,d** el conformero "bote torcido con sustituyente R pseudoecuatorial" (BpE) presente una mayor población que SA y deba ser tenido en cuenta en el estudio de los estados de transición (Tabla 12).

Esquema 3.33: Equilibrio conformacional para los compuestos modelo de los sustratos de la isomerización térmica.

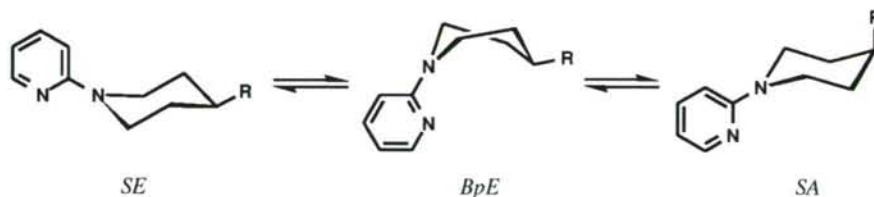


Tabla 12: Energías relativas (Kcal/mol) predichas por el campo de fuerza MMX para los diferentes conformeros de las N-piridil-4-R-piperidinas.

	a	b	c	d	e	f
SE	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
SA	1.76	4.93	1.76	3.97	0.27	0.86
BpE	2.86	2.27	2.94	2.29	2.70	2.09

Sobre las geometrías obtenidas con alta participación en la población de los sustratos de la isomerización, se plantearon todos los posibles estados de transición para la migración sigmatrópica [1,5]-H. La migración de un protón α -metilénico en disposición axial (ax) o ecuatorial (ec) mediante un giro del enlace N-CH₂ en sentido horario (H) o antihorario (A) sobre los conformeros silla de los compuestos **167a-f** hace posible plantear inicialmente ocho estados de transición diferentes en la formación de los intermedios **170a-f**: SEecH, SEecA, SEaxH, SEaxA, SAecH, SAecA, SAaxH y SAaxA. Las disposiciones SEaxA y SAaxA

implican procesos con simetría antarafacial por lo que se descartaron. En los casos **167b** y **d** la participación de confórmeros "bote torcido con sustituyente pseudoecuatorial" (*BpE*) hace necesario establecer de forma adicional las geometrías *BpEecH*, *BpEecA*, *BpEaxH* y *BpEaxA*. La última de éstas geometrías implica un proceso antarafacial, por lo que también fue rechazada. Las restantes nueve geometrías de partida fueron optimizadas mediante el campo de fuerza MMX, permitiendo la evaluación de sus estabilidades relativas. Las estructuras obtenidas para los posibles estados de transición se representan en las Figuras 7, 8 y 9, mientras que la Tabla 13 resume las energías relativas propuestas por el campo de fuerza así como la población relativa de los mismos asumiendo una distribución de Boltzman a la temperatura de reacción (110 °C).

Tabla 13: Energías (Kcal/mol) y poblaciones relativas (distribución Boltzman a 110 °C) para los estados de transición de mínima energía obtenidos mediante el campo de fuerza MMX.

tipo	a, R = Me	b, R = <i>t</i> -Bu	c, R = Bn	d, R = Ph	e, R = OH	f, R = Pi
<i>pro-trans</i>						
<i>SEecH</i>	0.00 (99.97)	0.00 (99.99)	0.00 (99.97)	0.00 (99.98)	0.00 (97.31)	0.00 (99.97)
<i>SEaxH</i>	8.85 (-)	7.35 (-)	8.92 (-)	8.04 (-)	9.53 (-)	6.97 (0.01)
<i>SAecH</i>	6.34 (0.01)	9.39 (-)	6.32 (0.01)	6.94 (0.01)	2.75 (2.68)	3.54 (0.97)
<i>BpEecH</i>		7.77 (-)		7.89 (-)		
<i>pro-cis</i>						
<i>SEecA</i>	4.59 (1.78)	4.18 (20.27)	4.62 (1.33)	3.79 (13.35)	3.62 (-)	4.86 (0.01)
<i>SAecA</i>	1.52 (98.21)	4.30 (17.33)	1.32 (98.67)	2.63 (60.70)	0.28 (99.99)	-0.44 (99.98)
<i>SAaxA</i>	9.99 (-)	9.73 (0.01)	9.93 (-)	9.88 (0.005)	11.07 (-)	6.62 (-)
<i>BpEecA</i>		3.56 (47.35)		3.71 (14.82)		
<i>BpEaxA</i>		4.41 (15.01)		3.93 (11.12)		

Para todos los compuestos **167a-f**, los confórmeros *SE* originan los estados de transición "pro-trans" de mayor estabilidad, por migración del protón ecuatorial mediante un giro horario del enlace N-CH₂ (estado de transición tipo *SEecH*, ver Fig. 7). Otros estados de transición generados a partir del confórmero *SE* resultan ser de menor estabilidad: la migración del protón ecuatorial mediante un giro antihorario del grupo N-CH₂ origina los estados de transición *SEecA*, que presentan el carbanión aproximándose al centro electrófilo por la cara interna de la molécula (la más impedida), mientras que la migración del proton axial (solo es posible mediante un giro horario) fuerza estados de transición con una conformación bote en el anillo de piperidina (tipo *SEaxH*, ver Fig. 7). Los confórmeros *SA* originan los estados de transición "pro-cis" de mayor estabilidad para los casos **a** y **c-f**. Para estos confórmeros, la migración del protón ecuatorial mediante un giro antihorario del enlace N-CH₂ conduce a los estados de transición *SAecA* que presentan al carbanión agregándose sobre el anillo de piperidina, en conformación silla, por la parte externa de la molécula. Los estados de transición tipo *SAaxA*, con el anillo de piperidina en conformación bote, o tipo *SAecH*, con el carbanión adicionándose por la cara impedida, son más inestables (ver Fig. 8).

Figura 7: Conformaciones de mínima energía para los estados de transición originados a partir de los conformeros silla con sustituyente (fenilo) en disposición ecuatorial [SE (d)].

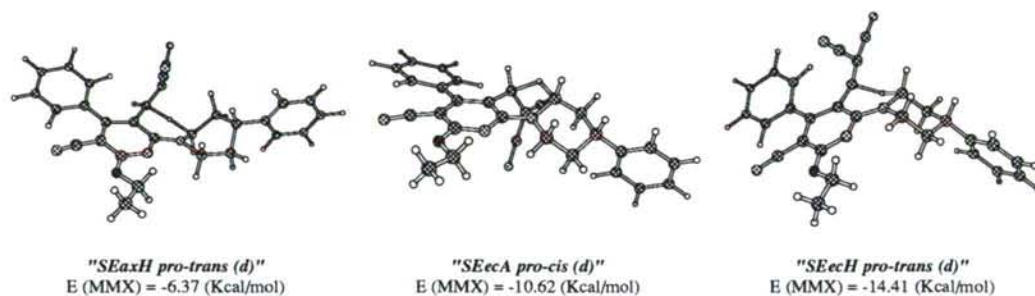


Figura 8: Conformaciones de mínima energía para los estados de transición originados a partir de los conformeros silla con sustituyente (fenilo) en disposición axial [SA (d)].

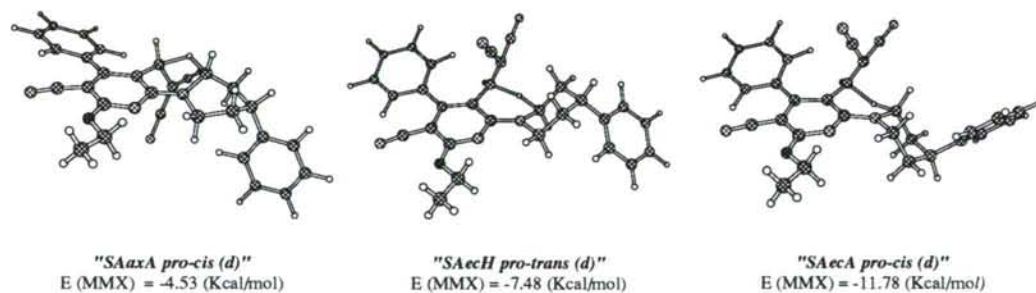
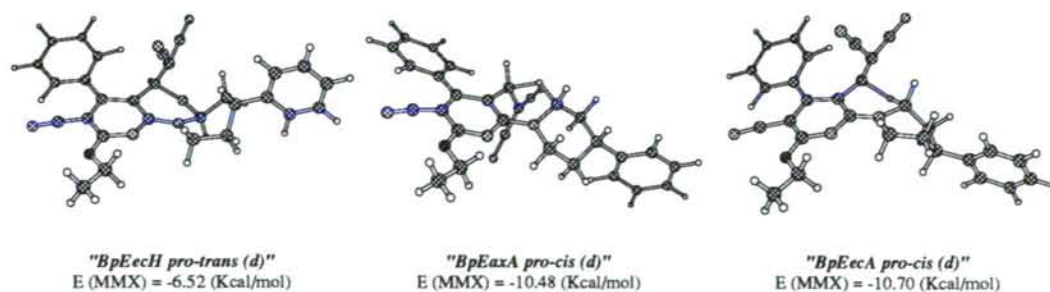


Figura 9: Conformaciones de mínima energía para los estados de transición originados a partir de los conformeros bote torcido con sustituyente (fenilo) en disposición pseudoecuatorial [BpE (d)].



El conformero *BpE* origina los estados de transición "pro-cis" de mayor estabilidad a partir del compuesto **167b** ($R = t\text{-Bu}$). En este caso el estado de transición tipo *BpEecA* (ver Fig. 9, pág. anterior), con un anillo de piperidina en conformación bote y el carbanión agregándose por la cara menos impedida, resulta ser el responsable de la formación de los compuestos *3,4a-cis 169b* en una mayor proporción (~50%, ver Tabla 13, pág. 68).

Aunque el campo de fuerza MMX no produce diferentes conformaciones para los estados de transición en los casos *e* y *f* (con grupos polares -hidroxilo y piperidino- en posición 4), al igual que en la optimización de las energías de los productos de reacción **168/169e,f**, las energías relativas de los mismos se encuentran distorsionadas (Tabla 14). Una exagerada estabilización de los estados de transición con el sustituyente en posición axial mediante interacciones dipolo-dipolo/carga-carga (dd/qq) puede corregirse ignorando este tipo de contribución a la energía estérica. Sin embargo, el campo de fuerza MMX, con una desestabilización (0.62 Kcal/mol) por interacciones de Van der Waals para los estados de transición con el grupo piperidino en disposición ecuatorial, conduce a una deficiente evaluación de las energías relativas en el caso *f* (Tabla 14).

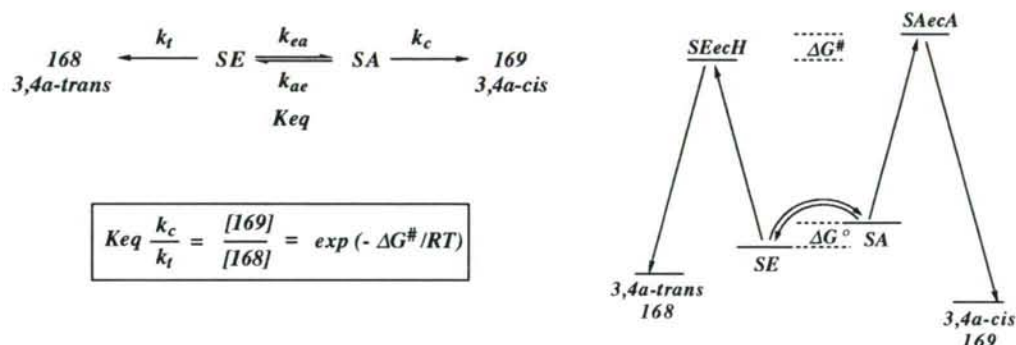
Tabla 14: Contribuciones al valor de la Energía (MMX, Kcal/mol) para los estados de transición mas estables en los casos *a*, *e* y *f*.

		tensión	def.	cruzado	torsión	VdW	dd/qq
<i>a</i>	<i>SEecH</i>	7.48	13.12	0.16	22.07	22.05	-89.47
	<i>SAecA</i>	7.56	13.45	0.20	22.43	22.29	-89.02
	ΔE	-.08	-.33	-.04	-.36	-.24	-.45
<i>e</i>	<i>SEecH</i>	7.38	13.11	0.14	22.24	21.99	-88.65
	<i>SAecA</i>	7.52	13.30	0.17	22.03	22.10	-90.32
	ΔE	-.14	-.19	-.03	0.21	-.11	1.67
<i>f</i>	<i>SEecH</i>	8.77	15.92	0.54	24.55	28.81	-88.69
	<i>SAecA</i>	8.75	16.09	0.51	24.61	28.19	-89.38
	ΔE	0.02	-.17	0.03	-.06	0.38	0.69

Asumiendo una distribución de Boltzman (a la temperatura de la isomerización) para la población de los estados de transición, se puede concluir que los productos *3,4a-trans 168a-f* se originan a través de un único estado de transición, tipo *SEecH*. De forma similar, los productos *3,4a-cis 169a,c-f* se forman a través del estado de transición *SAecA*. Solo se predice la participación competitiva de varios estados de transición en la formación del producto **169b** ($R = t\text{-Bu}$). Los productos *3,4a-trans* se originan exclusivamente (>97 %) por isomerización térmica de los conformeros *SE*, mientras que los compuestos *3,4a-cis*, con excepción del caso *b*, se originan mayoritariamente (caso *d* $R = \text{Ph}$, > 60 %) o exclusivamente (casos *a,c,e,f* >98 %) por isomerización de los conformeros *SA*. Por lo tanto, el proceso de isomerización de los compuestos **167a,c-f**, que existen en dos formas interconvertibles (*SE* y *SA*) cada una de las cuales origina un producto diferente (**168** y

169a,c-f, respectivamente) constituye un sistema cinético "Curtin-Hammett/Winstein-Holness"⁹⁹ que puede representarse tal como se muestra en el Esquema 3.34:

Esquema 3.34: Sistema "C-H/W-H" aplicado a la isomerización térmica de los 2-piperidino-3-vinilpiridino derivados 167a-f.



Puesto que la velocidad de interconversión entre los conformeros silla con el sustituyente axial o ecuatorial es mucho mayor que la de la migración sigmatrópica [1,5]-H ($k_{ea}, k_{ae} \gg k_t, k_c$), y dado que la relación entre las concentraciones de los conformeros silla con el sustituyente axial $[SA]$ y ecuatorial $[SE]$ se mantiene constante durante la isomerización ($Keq = cte$), debe existir una relación de proporcionalidad entre la constante de equilibrio para el proceso de interconversión de los conformeros silla (Keq) y la relación entre las concentraciones finales de los productos de reacción ($[169]/[168]$). Como los estados de transición propuestos para la isomerización térmica por el campo de fuerza MMX solo se diferencian en la disposición axial o ecuatorial del sustituyente, al igual que los conformeros de partida, la velocidad de formación de SE_{ecH} a partir de SE será igual a la velocidad de formación de SA_{ecA} a partir de SA ($k_c = K_t, \Delta G^\circ = \Delta G^\#$). Así, la relación entre las concentraciones de los productos debe reflejar la relación entre las concentraciones de los conformeros de partida a la temperatura de reacción. De esta forma la selectividad observada en la isomerización así como su dependencia de la temperatura, polaridad del disolvente y naturaleza del sustituyente en la posición 3 se puede interpretar como una consecuencia del equilibrio entre los conformeros SE y SA de los sustratos para la isomerización.

4. Parte Experimental.

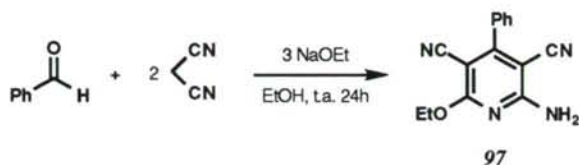
4.1. General.

Todos los reactivos, que se utilizaron de recipientes de reciente apertura y sin posteriores purificaciones, fueron adquiridos de Aldrich o Fluka. Para la cromatografía en capa fina se utilizó Sílica gel 60 HF254+366 y para las cromatografías en columna a presión (*flash*) se empleó Sílica gel 60 (230-400 mesh), ambas adquiridas de Merck. Los disolventes utilizados fueron previamente destilados. En las separaciones por HPLC se utilizó una columna μ -Bondapak C-18 (300 x 7.8 mm).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi y no están corregidos. Los espectros de IR se registraron en pastillas de KBr, en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 383 IR. Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker WM 250 (250 MHz para ^1H y 62.8 MHz para ^{13}C) y AC200F (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C), utilizando CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$ como disolventes y TMS como referencia interna. Los espectros de Masas se realizaron en un espectrómetro Kratos MS-50 mediante impacto electrónico a 70 eV. Los microanálisis fueron realizados por los Servicios de Análisis Elemental de las Universidades de Santiago y La Coruña.

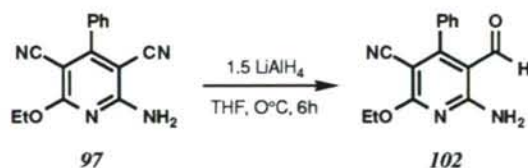
Los cálculos de Mecánica Molecular se realizaron mediante el programa PCModel 2.0 (Serena Software, Ltd.) en un ordenador Macintosh.

4.2. Preparación del 2-cloro-3-formilpiridino derivado.



2-amino-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina 97. (Espectros, pág. 137)

Obtenida siguiendo el procedimiento general de Alvarez Insua y col.:⁹⁹ Sobre una solución de etóxido sódico (220 g, 3 moles) en etanol absoluto (1.2 L), se añade malononitrilo (130 g, 2 moles) disuelto en el mismo disolvente (300 mL), y posteriormente benzaldehído (100 mL, 1 mol). Inmediatamente se observa un rápido enrojecimiento y desprendimiento de calor. La mezcla se mantiene 12 h. a temperatura ambiente con agitación y entonces se filtra el precipitado formado, lavándose con etanol. Las aguas madres se vierten sobre agua fría (6 L) y se separa el producto por filtración. Se recristaliza de acetona (10 ml/g). Las aguas de recristalización se concentran a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano. Se obtienen 96 g de un sólido incoloro. Rendimiento 30%. Pf. 251-253 °C. *RMN de ¹H* (*CDCl*₃): 1.44 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃); 4.48 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.6 (2H, sa, NH₂); 7.52 (5H, s, Ph). *RMN de ¹³C* (*CDCl*₃): 14.2 (CH₃); 63.4 (CH₂); 83.2, 83.6, 160.9, 161.3, 165.5 (Py); 115.1, 115.5 (CN); 128.4, 128.7, 130.3, 134.3 (Ph). *IR* (*KBr*, *cm*⁻¹): 3460, 3320, 3220 (N-H); 3000-2900 (C-H, varias bandas); 2220-2215 (CN, 2 bandas); 1645, 1580, 1570, 1550 (C=C, varias bandas). *EM* (*m/z*, %): 265 (M⁺+1, 12); 264 (M⁺, 68); 249 (3); 236 (100); 219 (3); 209 (13); 180 (8); 165 (9); 154 (6); 139 (5).



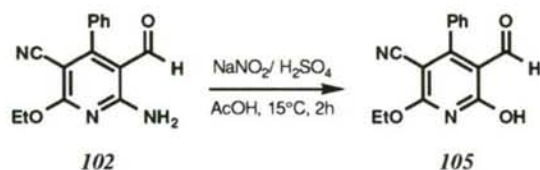
2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 102. (Espectros, pág. 138)

Obtenida siguiendo el procedimiento establecido por Quintela y col.:¹⁰⁰ Lentamente y agitando, se añade LiAlH₄ (17 g, 0.44 moles) sobre una disolución de **97** (78 g, 0.29 moles) en THF seco (1000 mL), enfriada con un baño de hielo-agua. Terminada la adición se agita intensamente la suspensión, manteniendo la temperatura a 0 °C hasta que el producto de

⁹⁹ Alvarez Insua, A.S.; Lora Tamayo, M.; Soto, J.L.; *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 1305.

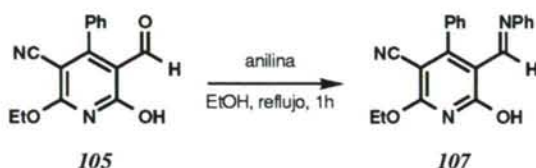
¹⁰⁰ Quintela, J.M.; Soto, J.L. *An. Quim.* **1984**, 80C, 268.

partida ha desaparecido en CCF (6 h. aproximadamente). Manteniendo la temperatura, se añade una mezcla de THF:H₂O, poco a poco y agitando, para destruir el exceso de LiAlH₄ y H₂SO₄:H₂O (1:1) hasta pH = 3 para eliminar el complejo organometálico originado en la reacción. Se decanta la disolución, separando el precipitado gelatinoso formado, que se lava con THF y se desecha. La disolución se concentra a presión reducida, calentando a 40°C hasta que se observa la formación de precipitado. Se deja enfriar y se filtra el precipitado, lavándolo con THF y agua abundante. Las aguas madres se vierten sobre 4 L de agua. El precipitado se filtra y se lava con agua hasta pH neutro. Se obtienen 45 g de un sólido blanco que se recrystaliza de etanol (15 mL/g), con rendimiento del 50%. Pf. 205-207 °C. *RMN de ¹H* (DMSO-*d*₆): 1.43 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, CH₃); 4.46 (2H, c, *J* = 7.0 Hz, CH₂); 7.41-7.54 (5H, m, Ph); 8.51 (1H, sa, NH), 8.88 (1H, sa, NH); 9.25 (1H, s, CHO). *RMN de ¹³C* (DMSO-*d*₆): 14.2 (CH₃); 63.3 (CH₂); 84.9, 106.1, 160.1, 163.5, 165.3 (Py); 115.5 (CN); 128.5, 129.1, 129.7, 133.1 (Ph); 189.2 (CHO). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3400, 3280 (NH, 2 bandas); 2970 (CH); 2220 (CN); 1650 (C=O); 1600-1530 (C=C, 4 bandas). *EM* (*m/z*, %): 268 (M⁺+1, 17); 267 (M⁺, 100); 252 (9); 238 (54); 221 (15); 211 (7); 194 (28); 166 (5); 155 (7); 140 (19); 128(11); 77(9).



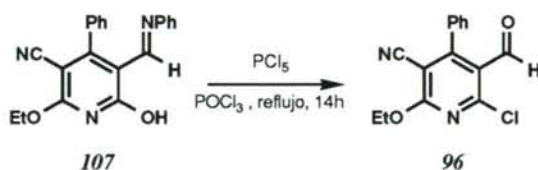
3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-hidroxipiridina 105. (Espectros, pág. 139)

Sobre una suspensión de **102** (25 g, 0.1 mol) en AcOH (500 mL) enfriada en un baño de hielo-agua, se añade gota a gota y agitando nitrito sódico (10.4 g, 0.15 mol) disuelto en agua (20 mL). A continuación se añade lentamente y agitando una mezcla fría de H₂SO₄:H₂O 1:1 observándose desprendimiento de N₂. La suspensión se vierte sobre de agua (4 L) formándose un precipitado amarillo que se filtra y lava con agua abundantemente. Se obtienen 24 g (96 %) de un sólido ligeramente amarillo que se recrystaliza de etanol (25mL/g). Pf. 180-183 °C. *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.49 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃); 4.64 (2H, c, *J* = 7.3 Hz, CH₂); 7.39-7.58 (5H, m, Ph); 9.49 (1H, s, CHO); 13.48 (1H, s, OH). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.1 (CH₃); 65.2 (CH₂); 90.9, 107.7, 162.9, 167.7, 168.9 (Py); 113.5 (CN); 129.0, 129.1, 130.6, 131.3 (Ph); 193.2 (CHO). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050-2925 (C-H, varias bandas); 2225 (CN); 1635 (C=O); 1550-1580 (C=C, varias bandas). *EM* (*m/z*, %): 269 (M⁺+1, 16); 268 (M⁺, 100); 267(M⁺-1, 67); 253 (5); 239 (90); 222 (24); 214 (8); 196 (10); 184 (10); 168 (12); 155 (5); 140 (9); 129 (15). *Análisis elemental*: C₁₅H₁₂N₂O₃ (268.27) calc: 67.16 C, 4.51 H, 10.44 N; enc: 67.41 C, 4.40 H, 10.69 N.



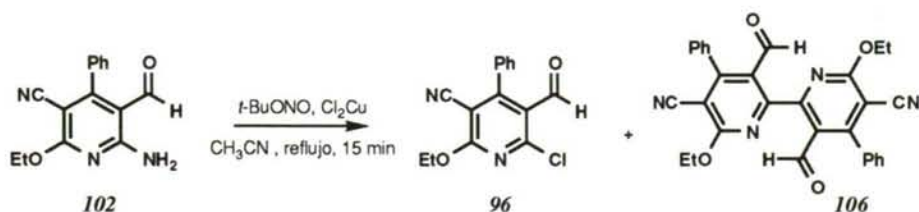
3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-fenilimino-6-hidroxi-6-formilpiridina 107. (Espectros, pág. 140)

Sobre una disolución de **105** (24 g, 90 mmoles) en EtOH absoluto (500 mL) se añade anilina recientemente destilada (8.15 mL, 90 mmoles) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1h.. Al enfriar precipita en el medio de reacción y en forma cristalina el producto **107** que se filtra y lava con EtOH. Se recrystaliza de EtOH (30 mL/g) obteniéndose 28 g (90%) de un sólido intensamente amarillo. Pf. 222-224 °C. *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.48 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_3); 4.60 (2H, c, $J = 6.7$ Hz, CH_2); 7.12-7.58 (10H, m, Ph); 8.09 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, $\text{HC}=\text{NPh}$); 15.57 (1H, da, $J \sim 10.3$ Hz, OH). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (CH_3); 64.0 (CH_2); 89.8, 104.9, 163.0, 167.6, 173.0 (Py); 115.1 (CN); 119.4, 127.9, 130.0, 130.2, 133.1, 138.6 (Ph); 155.0 ($\text{HC}=\text{NPh}$). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3075, 2980, 2925 (C-H); 2220 (CN); 1630 (C=O); 1565, 1585 (C=C, varias bandas). *EM (m/z , %)*: 344 ($\text{M}^+ + 1$, 9); 343 (M^+ , 49); 342 ($\text{M}^+ - 1$, 100); 341 (10); 328 (7); 304 (37); 298 (9); 288 (9); 242 (6); 223 (10); 205 (6); 140 (6); 104 (5); 93 (17); 77(31); 69 (10). *Análisis elemental*: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (343.38) calc: 73.45 C, 4.99 H, 12.24 N; enc: 73.19 C, 4.78 H, 12.51 N.



3-ciano-6-cloro-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 96. (Espectros, pág. 141)

Método A: Una disolución del 2-hidroxi derivado **107** (27.3 g, 80 mmoles) y PCl_5 (16.7 g, 80 mmoles) en POCl_3 (20 mL) se calienta a reflujo durante 14 h.. Se deja enfriar y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido amarillo resultante se purifica mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano como eluyente. El producto obtenido se recrystaliza de hexano (65 mL/g) obteniéndose 16 g (70 %) de un sólido incoloro. Pf. 119-121°C. *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.65 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 7.28-7.32 (2H, m, Ph); 7.51-7.54 (3H, m, Ph); 9.91 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (CH_3); 65.6 (CH_2); 97.5, 121.8, 154.5, 160.9, 164.2 (Py); 112.7 (CN); 128.5, 128.8, 130.3, 132.4 (Ph); 187.2 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2950 (C-H, varias bandas); 2230 (CN); 1695 (C=O); 1550 (C-C varias bandas). *EM (m/z , %)*: 288 ($\text{M}^+ + 2$, 28); 287 ($\text{M}^+ + 1$, 31); 286 (M^+ , 86); 285 ($\text{M}^+ - 1$, 56); 257 (100); 251 (11); 242 (8); 231 (5); 223 (23); 195 (48); 179 (12); 165 (18); 140 (33); 69 (25). *Análisis elemental*: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (286.71) calc: 62.84 C, 3.87 H, 9.77 N; enc: 63.00 C, 4.12 H, 9.82 N.



Método B: Sobre una suspensión de CuCl_2 anhidro (3.22 g, 24 mmoles, previamente secado a 110 °C durante 12h) en acetonitrilo anhidro (200 mL, recientemente destilado de P_2O_5) agitada vigorosamente, se añade nitrito de *tert*-butilo (3.53 mL, 30 mmoles). La mezcla resultante se calienta a 65 °C y entonces se añade una disolución de **102** (5.34 g, 20 mmoles) en acetonitrilo anhidro (100 mL) durante 10 min. La mezcla de reacción, inicialmente verde, adquiere un color negro y produce un abundante desprendimiento de nitrógeno. Cuando el desprendimiento gaseoso cesa (~30 min), se enfría y se concentra el disolvente hasta 1/5 del volumen. El concentrado se vierte sobre una disolución al 20% de HCl (200 mL), y se extrae con acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se lava con HCl al 20% (250 mL), se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna *flash* sobre gel de sílice (30 x 5 cm) utilizando CH_2Cl_2 /hexano 3:2 como eluyente, aislándose una mezcla de los productos **96** (2.02 g, 35 %) y **106** (1.76 g, 35% de pf. 145-146 (EtOH)) .

bi-2,2'-(5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina) 106: (Espectros, pág. 142)

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.51 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.65 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 7.38-7.63 (10 H, m, Ph); 9.63 (2H, s, CHO). **RMN de ^{13}C** (CDCl_3): 14.0 (CH_3); 66.7 (CH_2); 100.6, 111.9, 162.0, 165.3 (Py); 129.0, 129.3, 130.5, 131.2 (Ph); 184.6 (CHO). **IR** (KBr , cm^{-1}): 3040, 2940 (C-H, varias bandas); 2230 (CN); 1690 (C=O); 1550 (C-C varias bandas). **EM** (m/z , %): 286 (3); 285 (2); 239 (59); 223 (22); 222 (77); 221 (86); 196 (10); 195 (27); 194 (20); 165 (43); 152 (5); 141 (12); 140 (100); 139 (39); 138 (22); 128 (48); 113 (24). **Análisis elemental:** $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (502.53) calc: 71.70 C, 4.41 H, 11.15 N; enc: 71.89 C, 4.23 H, 11.19 N.

4.3. Preparación de las 2-amino-3-vinilpiridinas.

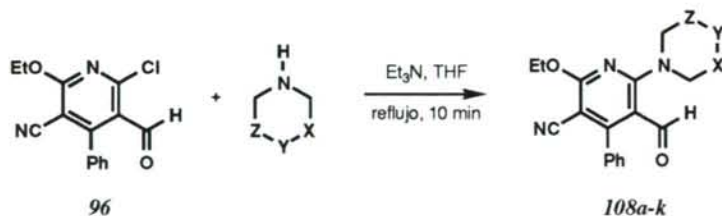
4.3.1. Obtención de 2-amino-3-formilpiridinas.

4.3.1.1. Procedimientos Generales.

Método A: Sobre una disolución de **96** (0.5 g, 1.75 mmol) en THF seco (5 mL) se añade gota a gota y agitando, una mezcla de Et₃N (0.24 mL, 1.75 mmol) y de la amina adecuada (1.75 mmol) disueltas en THF seco (5 mL). La disolución resultante se refluxe durante 10 min observándose la aparición de un precipitado blanco de Et₃NHCl. Se deja enfriar y se filtra el precipitado, que se lava con THF (5 mL) y se desecha. La disolución se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (22 x 1.5 cm).

Método B: Una disolución de **96** (0.5 g, 1.75 mmol), la amina adecuada (1.75 mmol) y Et₃N (0.24 mL, 1.75 mmol) en DMF (5 mL) se calienta a ebullición hasta la completa desaparición del producto de partida en CCF (~2 h). La mezcla se enfría, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl (50 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan (Na₂SO₄), el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (22 x 1.5 cm).

4.3.1.2. Obtención de 2-*N,N*-dialquilamino-3-formilpiridinas **108a-k**.



3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(1-pirrolidinil)piridina **108a**. (Espectros, pág. 143)

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/hexano 1:1 que permitió obtener 0.53 g (95 %) de un sólido incoloro de pf. 120-123 °C (EtOH/hexano 1:6). *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.44 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.96-2.01 (4H, m, NCH₂CH₂); 3.51 (4H, sa, NCH₂); 4.50 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.40-7.50 (5H, m, Ph); 9.33 (1H, s, CHO). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.2 (OCH₂CH₃); 25.2 (NCH₂CH₂); 51.1 (NCH₂); 63.4 (OCH₂); 85.0, 109.4, 156.7, 163.6, 163.7 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.3, 129.7, 134.1 (Ph); 186.7 (CHO). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 3000, 2980, 2950, 2875, 2780 (CH); 2220 (CN); 1665 (CO); 1580, 1565, 1510 (CC). *EM* (*m/z*, %): 322 (M⁺+1, 22); 321 (M⁺, 100); 320 (M⁺-1, 21); 304 (53); 293 (16); 292 (13); 276 (37); 264 (35); 236 (23); 224 (30); 140 (19); 70 (55). *EM alta resolución*: C₁₉H₁₉N₃O₂, calc: 321.14772, enc: 321.1482.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-[1,3]tiazolidinilpiridina 108b. (Espectros, pág. 144)

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.57 g (97 %) de un sólido incoloro de pf. 140-142 °C (EtOH/hexano 2:3). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.11 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, SCH_2); 3.96 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.58 (2H, s, NCH_2S); 7.41-7.53 (5H, m, Ph); 9.34 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 30.1 (SCH_2CH_2); 53.0 (NCH_2CH_2); 53.9 (SCH_2N); 63.9 (OCH_2); 87.1, 109.9, 156.9, 164.0, 164.4 (Py); 114.9 (CN); 128.7, 129.4, 130.1, 133.7 (Ph); 186.8 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 3000, 2980, 2925, 2900, 2790 (CH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1590, 1570, 1520 (CC). *EM* (m/z , %): 341 (M^{+2} , 7); 340 (M^{+1} , 22); 339 (M^{+} , 100); 310 (26); 292 (50); 282 (16); 278 (9); 264 (48); 251 (36); 236 (10); 223 (8); 195 (10). *Análisis elemental*: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (339.41) calc: 63.70 C, 5.05 H, 12.38 N; enc: 63.91 C, 4.86 H, 12.11 N.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-piperidinopiridina 108c. (Espectros, pág. 145)

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 1:1 que permitió obtener 0.53 g (90 %) de un sólido incoloro de pf. 145-147 °C (hexano). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.72 (6H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.64 (4H, sa, NCH_2); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.40-7.50 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 24.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.1 (NCH_2CH_2); 50.7 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.0, 109.1, 159.0, 164.1, 165.4 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.7, 130.2, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 2980, 2925, 2850, 2750 (CH); 2220 (CN); 1650 (CO); 1580, 1555, 1530 (CC). *EM* (m/z , %): 336 (M^{+1} , 21); 335 (M^{+} , 91); 334 (M^{+1} , 17); 318 (100); 306 (28); 290 (60); 264 (17); 224 (15); 195 (11); 140 (26); 84 (25). *EM alta resolución*: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, calc: 335.16337, enc: 335.1615.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridil)piridina 108d.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.54 g (92 %) de un sólido incoloro de pf. 110-114 °C (hexano/EtOH). (Espectros, pág. 146) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.39-2.43 (2H, sa, NCH_2CH_2); 3.89-3.97 (4H, m, NCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.65-5.70 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 5.91-5.95 (1H, m, NCH_2CH); 7.46-7.51 (5H, m, Ph); 9.23 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 25.3 (NCH_2CH_2); 45.7 (NCH_2CH_2); 50.9 (NCH_2CH); 63.5 (OCH_2); 86.3, 109.3, 158.9, 164.1, 165.2 (Py); 115.4 (CN); 124.8, 125.9 (HC=CH); 128.7, 129.7, 130.1, 132.4 (Ph); 185.9 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 3025, 2975, 2920, 2740 (CH); 2220 (CN); 1650 (CO); 1580, 1560, 1510 (CC). *EM* (m/z , %): 335 (M^{+2} , 4); 334 (M^{+1} , 22); 333 (M^{+} , 100); 332 (M^{+1} , 16); 316 (50); 304 (30); 292 (11); 288 (38); 276

(12); 250 (17); 195 (17); 168 (11); 140 (47). *Análisis elemental*: $C_{20}H_{19}N_3O_2$ (333.39) calc: 72.05 C, 5.74 H, 12.60 N; enc: 72.24 C, 5.39 H, 12.72 N.

2-N-(4-clorofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 108e.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.70 g (91 %) de un sólido incoloro de pf. 156-157 °C (hexano/EtOH 1:3). (*Espectros*, pág. 147) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.77-2.78 (2H, sa, NCH_2CH_2); 4.03 (2H, m-t, NCH_2CH_2); 4.15-4.16 (2H, m, NCH_2CH); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.04 (1H, sa, $HC=$); 7.31 (4H, s, ClPh); 7.47-7.53 (5H, m, PyPh); 9.28 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 27.3 (NCH_2CH_2); 45.8 (NCH_2CH_2); 50.7 (NCH_2CH); 63.5 (OCH_2); 86.2, 109.4, 158.8, 164.2, 165.3 (Py); 115.3 (CN); 128.7, 129.7, 130.2, 134.1 (PyPh); 121.3, 126.2, 128.6, 133.4, 135.2, 138.5 ($HC=CPhCl$); 186.1 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 3050, 2980, 2940, 2900 2880 (CH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1580, 1560, 1510 (CC). *EM (m/z, %)*: 446 ($M^+ + 3$, 7); 445 ($M^+ + 2$, 24); 444 ($M^+ + 1$, 23); 443 (M^+ , 67); 442 ($M^+ - 1$, 12); 426 (16); 414 (16); 398 (12); 292 (100); 264 (31); 250 (14); 223 (12); 192 (65); 177 (42); 165 (25); 149 (24); 140 (68). *Análisis elemental*: $C_{26}H_{22}ClN_3O_2$ (443.93) calc: 70.35 C, 5.00 H, 9.46 N; enc: 70.51 C, 5.23 H, 9.27 N.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(3,3-dimetilpiperidino)piridina 108f.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.62 g (97 %) de un sólido incoloro de pf. 125-129 °C (hexano/EtOH 10:1). (*Espectros*, pág. 148) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 0.92 (6H, s, $C(CH_3)_2$); 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.48-1.53 (2H, m, $NCH_2CH_2CH_2$); 1.75-1.79 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.45 (2H, s, $NCH_2C(CH_3)_2$); 3.53-3.57 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.47 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.47-7.51 (5H, m, Ph); 9.15 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 22.0 ($NCH_2CH_2CH_2$); 26.2 ($C(CH_3)_2$); 32.5 ($C(CH_3)_2$); 37.4 (NCH_2CH_2); 50.8 (NCH_2CH_2); 50.8 ($NCH_2C(CH_3)_2$); 63.5 (OCH_2); 85.2, 109.0, 159.5, 164.2, 165.3 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.6 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2960, 2930, 2865, 2760 (CH); 2220 (CN); 1650 (CO); 1580, 1560, 1530, 1520 (CC). *EM (m/z, %)*: 364 ($M^+ + 1$, 23); 363 (M^+ , 85); 362 ($M^+ - 1$, 13); 346 (100); 334 (12); 318 (31); 294 (24); 266 (18); 250 (13); 236 (19); 210 (8); 195 (19); 140 (41). *Análisis elemental*: $C_{22}H_{25}N_3O_2$ (363.46) calc: 72.70 C, 6.93 H, 11.56 N; enc: 72.56 C, 6.77 H, 11.45 N.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-6-(N-4-fenilpiperazino)-5-formilpiridina 108g.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.67 g (93 %) de un sólido incoloro de pf. 179-181 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 149) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.37-3.41 (4H, m, $PhNCH_2$); 3.86-3.90 (4H, m, $PyNCH_2$); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.88 (3H, m, PhN); 7.27-7.33 (2H, m, PhN); 7.45-7.54 (5H, m, Ph); 9.26

(1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 49.2, 49.4 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.4, 109.4, 159.0, 164.3, 165.6 (Py); 115.2 (CN); 116.3, 120.3, 129.3, 150.8 (NPh); 128.7, 129.7, 130.3, 134.1 (PyPh); 185.9 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3040-2800 (CH); 2220 (CN); 1680 (CO); 1600, 1580, 1560, 1515 (CC). *EM (m/z , %)*: 413 ($\text{M}^+ + 1$, 4); 412 (M^+ , 17); 293 (18); 280 (8); 252 (16); 145 (21); 133 (12); 132 (100); 120 (6); 119 (6); 106 (11); 104 (21). *EM alta resolución*: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, calc: 412.18991, enc: 412.1900.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-morfolinopiridina 108h.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.55 g (94 %) de un sólido incoloro de pf. 158-161 °C (EtOH/hexano 1:3). (*Espectros, pág. 150*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.69-3.73 (4H, m, NCH_2); 3.84-3.87 (4H, m, OCH_2); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.42-7.53 (5H, m, Ph); 9.21 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 50.1 (NCH_2); 63.8 (OCH_2CH_3); 66.9 (OCH_2); 86.6, 109.4, 159.2, 164.4, 165.8 (Py); 115.2 (CN); 128.8, 129.7, 130.4, 134.0 (Ph); 185.9 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3070, 2980, 2930, 2875, 2770 (CH); 2220 (CN); 1665 (CO); 1580, 1565, 1525 (CC). *EM (m/z , %)*: 338 ($\text{M}^+ + 1$, 22); 337 (M^+ , 100); 320 (62); 308 (14); 292 (24); 278 (24); 262 (10); 251 (20); 224 (23). *EM alta resolución*: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, calc: 337.14263, enc: 337.1420.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-tiomorfolinopiridina 108i.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.57 g (96 %) de un sólido incoloro de pf. 170-172 °C (EtOH/acetona 6:1). (*Espectros, pág. 151*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.81-2.85 (4H, m, SCH_2); 3.91-3.95 (4H, m, NCH_2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.41-7.52 (5H, m, Ph); 9.18 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 27.5 (SCH_2); 52.4 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.7, 109.7, 159.5, 164.2, 165.7 (Py); 115.5 (CN); 128.8, 129.7, 130.3, 134.0 (Ph); 185.8 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 2980, 2930, 2870, 2760 (CH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1580, 1565, 1520 (CC). *EM (m/z , %)*: 354 ($\text{M}^+ + 1$, 5); 353 (M^+ , 27); 336 (5); 324 (3); 292 (3); 280 (7); 264 (2); 252 (5); 224 (2); 195 (2); 140 (4). *Análisis elemental*: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (353.44) calc: 64.56 C, 5.42 H, 11.89 N; enc: 64.38 C, 5.17 H, 11.69 N.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(1-perhidroazepinil)piridina 108j.

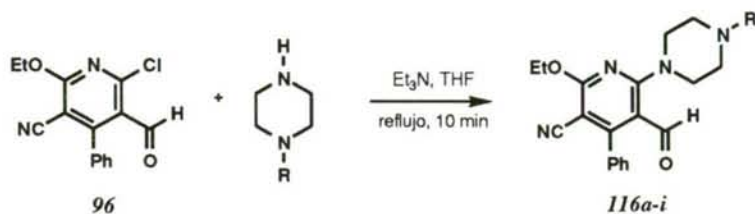
Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla AcOEt/hexano 1:5 que permitió obtener 0.56 g (92 %) de un sólido incoloro de pf. 130-133 °C (hexano/EtOH 3:1). (*Espectros, pág. 152*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.56 (4H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.88 (4H, sa, NCH_2CH_2); 3.59 (4H, s, NCH_2); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.48 (5H, s, Ph); 9.24

(1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 27.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28.0 (NCH_2CH_2); 51.4 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 84.9, 109.0, 159.4, 163.2, 164.5 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.6, 129.9, 134.3 (Ph); 186.3 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2960, 2920, 2840, 2750 (CH); 2220 (CN); 1655 (CO); 1580, 1560, 1520, 1500 (CC). *EM (m/z , %)*: 350 (M^++1 , 21); 349 (M^+ , 100); 348 (M^+-1 , 13); 332 (79); 320 (18); 304 (25); 292 (5); 278 (5); 264 (13); 250 (6); 236 (7); 224 (7); 140 (13). *EM alta resolución*: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, calc: 349.17902, enc: 349.1770.

N-2-(3- α -abicyclo[3,2,2]nonil)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 108k.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 1:1 que permitió obtener 0.66 g (90 %) de un sólido incoloro de pf. 192-194 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 153*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.68 (8H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.11 (2H, sa, NCH_2CH); 3.82 (4H, d, $J = 3.9$ Hz, NCH_2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49 (5H, s, Ph); 9.19 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 24.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 30.7 (NCH_2CH); 58.1 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.4, 109.0, 160.0, 163.5, 165.1 (Py); 115.7 (CN); 128.7, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 186.0 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3000, 2980, 2920, 2860, 2770 (CH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1580, 1560, 1520 (CC). *Análisis elemental*: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (375.47) calc: 73.57 C, 6.71 H, 11.19 N; enc: 73.89 C, 6.59 H, 11.45 N.

4.3.1.3. Obtención de 2-piperazino-3-formilpiridinoas 116a-i y 118a,b.

**3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(N-4-metilpiperazino)piridina 116a.**

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 50:1 que permitió obtener 0.59 g (97 %) de un sólido incoloro de pf. 155-157 °C ($\text{EtOH}/\text{hexano}$ 5:1). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.38 (3H, s, NCH_3); 2.59-2.63 (4H, m, MeNCH_2); 3.72-3.75 (4H, m, PyNCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.42-7.52 (5H, m, Ph); 9.20 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 45.7 (NCH_3); 49.4 (NCH_2); 54.9 (PyNCH_2); 63.7 (OCH_2); 86.2, 109.3, 159.0, 164.3, 165.6 (Py); 115.3 (CN); 128.7, 129.7, 130.3, 134.1 (PyPh); 185.7 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3040-2800 (CH, varias bandas); 2220 (CN); 1675 (CO); 1580-1510 (CC). *EM* (m/z , %): 350 (M^+ , 9); 293 (23); 280 (6); 264 (5); 262 (4); 252 (17); 250 (4); 140 (4); 70 (100). *EM alta resolución*: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, calc: 350.17436, enc: 350.1729.

2-(N-4-bencilpiperazino)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 116b.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:1 que permitió obtener 0.66 g (89 %) de un sólido incoloro de pf. 185-187 °C (EtOH). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.59-2.63 (4H, m, BnNCH_2); 3.59 (2H, s, NCH_2Ph); 3.71-3.75 (4H, m, PyNCH_2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.26-7.36 (5H, m, Bn); 7.42-7.52 (5H, m, PyPh); 9.20 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 49.6 (CH_2NBn); 53.1 (PyNCH_2); 62.8 (NCH_2Ph); 63.7 (OCH_2); 86.1, 109.3, 159.0, 164.3, 165.6 (Py); 115.4 (CN); 127.4, 128.4, 129.2, 137.6 (Bn); 128.8, 129.8, 130.3, 134.2 (PyPh); 185.9 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3080-2780 (CH, varias bandas); 2220 (CN); 1670 (CO); 1580, 1560, 1520 (CC). *EM* (m/z , %): 427 ($\text{M}^+ + 1$, 11); 426 (M^+ , 38); 375 (9); 373 (9); 297 (6); 255 (19); 212 (6); 146 (12); 91 (100). *EM alta resolución*: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$, calc: 426.2056, enc: 426.2059.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-[-2-(trifluorometil)fenetil]piperazinilpiridina 116c.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:1 que permitió obtener 0.79 g (88 %) de un sólido incoloro de pf. 140-142 °C ($\text{EtOH}/\text{hexano}$ 1:10). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$

Hz, OCH_2CH_3); 2.64-2.74 (6H, m, $\text{F}_3\text{CPhCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$); 2.99-3.05 (2H, m, $\text{F}_3\text{CPhCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$); 3.75-3.80 (4H, m, PyNCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.28-7.38 (5H, m, PhCF_3); 7.46-7.54 (5H, m, PyPh); 9.21 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 30.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PhCF}_3$); 49.6 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PhCF}_3$); 53.0 (PyNCH_2); 59.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PhCF}_3$); 63.7 (OCH_2); 86.1, 109.3, 159.0, 164.3, 165.6 (Py); 115.3 (CN); 125.9, 126.0, 126.1, 126.2, 126.3, 128.6, 128.9, 131.7, 131.8, 138.6, (PhCF_3); 128.7, 129.7, 130.2, 134.2 (PyPh); 185.8 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3040, 2985, 2940, 2920, 2890, 2800, 2760 (CH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1580, 1560, 1540, 1520 (CC). *EM (m/z , %)*: 509 ($\text{M}^+ + 1$, 0.4); 508 (M^+ , 2.4); 349 (23); 348 (100), 293 (20); 227 (36). *Análisis elemental*: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ (508.54) calc: 66.13 C, 5.35 H, 11.02 N; enc: 66.40 C, 5.05 H, 11.23 N.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-[4-O-(tolil)piperazinilpiridina 116d.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.70 g (94 %) de un sólido incoloro de pf. 180-183 °C (EtOH). *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.39 (3H, s, PhCH_3); 3.07-3.12 (4H, m, PyNCH_2); 3.88-3.92 (4H, m, MePhNCH_2); 4.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.01-7.07 (2H, m, PhMe); 7.18-7.27 (2H, m, MePh); 7.48-7.55 (5H, m, PyPh); 9.26 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 17.7 (PhCH_3); 50.1, 51.9 (NCH_2); 63.9 (OCH_2); 86.2, 109.3, 159.2, 164.3, 165.6 (Py); 115.3 (CN); 119.3, 123.8, 126.7, 131.2, 132.7, 150.7 (PhMe); 128.7, 129.7, 130.3, 134.1 (PyPh); 185.6 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3040-2740 (CH, varias bandas); 2220 (CN); 1660 (CO); 1570, 1515, 1490 (CC). *EM (m/z , %)*: 427 ($\text{M}^+ + 1$, 4); 426 (M^+ , 15); 293 (5); 280 (7); 278 (4); 262 (4); 252 (13); 250 (3); 159 (15); 146 (100); 143 (5); 132 (17); 118 (28). *Análisis elemental*: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (426.52) calc: C 73.22, H 6.14, N 13.14; enc: C 73.31, H 6.22, N 13.08.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-6-[N-4-(4-fluoro)fenilpiperazinil]-5-formilpiridina 116e. Preparada

mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.70 g (94 %) de un sólido incoloro de pf. 165-168 °C (EtOH). *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.26-3.31 (4H, m, FPhNCH_2); 3.85-3.89 (4H, m, PyNCH_2); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.89-7.03 (4H, m, PhF); 7.44-7.53 (5H, m, PyPh); 9.24 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 49.5, 50.4 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.3, 109.5, 159.1, 164.3, 165.7 (Py); 115.2 (CN); 115.7 (d, $J = 22.1$ Hz, FCorto); 118.3 (d, $J = 7.1$ Hz, FCmeta); 147.5 (FCpara); 157.5 (d, $J = 239.2$ Hz, FCipso); 128.8, 129.7, 130.3, 134.1 (PyPh); 186.0 (CHO). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3000-2800 (CH, varias bandas); 2220 (CN); 1665 (CO); 1580, 1560, 1510 (CC). *EM (m/z , %)*: 431 ($\text{M}^+ + 1$, 12); 430 (M^+ , 42); 429 ($\text{M}^+ - 1$, 6); 294 (7); 293 (33); 280

(19); 278 (8); 264 (8); 262 (7); 254 (34); 163 (33); 151 (13); 150 (100). *EM alta resolución*: $C_{25}H_{23}N_4O_2F$, calc: 430.18049, enc: 430.1800.

3-ciano-6-[N-4-(4-cloro)fenilpiperazinil]-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 116f.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.70 g (89 %) de un sólido incoloro de pf. 180-182 °C (EtOH/acetona 3:1). *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.33-3.37 (4H, m, $ClPhNCH_2$); 3.84-3.88 (4H, m, $PyNCH_2$); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.22, 7.25 (4H, sistema AB, $J = 7.1$ Hz, $PhCl$); 7.44-7.54 (5H, m, $PyPh$); 9.25 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.2 (OCH_2CH_3); 49.1, 49.3 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.6, 109.5, 159.0, 164.3, 165.6 (Py); 115.1 (CN); 117.4, 125.1, 129.1, 149.4 ($ClPh$); 128.7, 129.7, 130.3, 134.0 ($PyPh$); 185.9 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3040, 2980, 2910, 2870, 2840, 2820 (CH); 2220 (CN); 1665 (CO); 1580, 1560, 1510 (CC). *EM* (m/z , %): 448 (M^{+2} , 6); 447 (M^{+1} , 6); 446 (M^{+} , 17); 293 (24); 280 (21); 278 (8); 264 (7); 252 (34); 181 (13); 179 (37); 166 (100); 140 (23). *EM alta resolución*: $C_{25}H_{23}N_4O_2Cl$, calc: 446.15094, enc: 446.1495.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-[N-4-(4-nitro)fenilpiperazinil]piridina 116g.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.79 g (99 %) de un sólido amarillo de pf. 218-220 °C (EtOH/acetona 1:2). *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.67-3.71 (4H, m, NO_2PhNCH_2); 3.86-3.90 (4H, m, $PyNCH_2$); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.82, 8.15 (4H, sistema AB, $J = 9.3$ Hz, $PhNO_2$); 7.44-7.53 (5H, m, $PyPh$); 9.28 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.2 (OCH_2CH_3); 46.3, 48.5 (NCH_2); 63.9 (OCH_2); 87.0, 109.5, 159.0, 164.3, 165.5 (Py); 115.0 (CN); 112.3, 126.0, 138.8, 154.1 (NO_2Ph); 128.3, 129.6, 130.4, 133.8 ($PyPh$); 186.2 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3080, 3050, 2980, 2930, 2880, 2860 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1600, 1580, 1560, 1515, 1500, 1485 (CC). *EM* (m/z , %): 459 (M^{+2} , 1); 458 (M^{+1} , 6); 457 (M^{+} , 20); 440 (10); 306 (16); 293 (78); 280 (89); 264 (20); 252 (81); 227 (13); 190 (51); 177 (100); 161 (33). *EM alta resolución*: $C_{25}H_{23}N_5O_4$, calc: 457.17499, enc: 457.1755.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-[N-4-(2-piridil)piperazinil]piridina 116h.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 :EtOH 100:1 que permitió obtener 0.55 g (92%) de un sólido incoloro de pf. 150-155 °C (EtOH:hexano 1:3). *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.76-3.80 (4H, m, $PyNCH_2$); 3.82-3.84 (4H, m, $PyNCH_2$); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.64-6.69 (3H, m, Py); 7.44-7.53 (5H, m, $PyPh$); 8.19-8.22 (1H, m, Py); 9.25 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.2 (OCH_2CH_3); 44.8, 49.1 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.4, 109.4, 159.1, 164.2, 165.5 (Py); 115.2 (CN); 106.9, 113.7, 137.7,

148.0, 158.9 (PyNCH₂); 128.8, 129.7, 130.2, 134.0 (Ph); 186.0 (CHO). IR (KBr, cm⁻¹): 3030, 3000, 2980, 2930, 2910, 2870, 2830, 2770 (CH); 2220 (CN); 1665 (CO); 1590, 1580, 1560, 1510 (CC). EM (m/z, %): 397 (M⁺, 3); 396 (17); 384 (3); 366 (5); 319 (4); 307 (8); 289 (8); 264 (6); 252 (8); 236 (4); 221 (3); 195 (5); 107 (100). Análisis elemental: C₂₄H₂₃N₅O₂ (413.48) calc: 69.72 C, 5.61 H, 16.94 N; enc: 70.01 C, 5.38 H, 16.69 N.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-{N-4-(2-[1,3]pirazino)piperazinil} piridina 116i.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH₂Cl₂:EtOH 100:1 que permitió obtener 0.61 g (98%) de un sólido incoloro de pf. 204-207 °C (EtOH). RMN de ¹H (CDCl₃): 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.76-3.78 (4H, m, PyNCH₂); 4.00-4.05 (4H, m, PyNCH₂); 4.52 (2H, c, J = 7.1 Hz, OCH₂); 6.55 (1H, t, J = 4.7 Hz, H-5Pir); 7.44-7.53 (5H, m, Ph); 8.34 (2H, d, J = 4.7 Hz, H-2,6Pir); 9.25 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.1 (OCH₂CH₃); 43.3 (PirNCH₂); 49.2 (PyNCH₂); 63.7 (OCH₂); 86.4, 109.4, 159.2, 164.2, 165.4 (Py); 110.3, 157.7, 161.5 (Pir); 115.1 (CN); 128.7, 129.6, 130.2, 133.9, (Ph); 186.0 (CHO). IR (KBr, cm⁻¹): 3000-2860 (CH, varias bandas); 2220 (CN); 1670 (CO); 1585, 1565, 1515 (CC). EM (m/z, %): 415 (M⁺+1, 7); 414 (M⁺, 26); 396 (33); 384 (28); 367 (7); 319 (10); 306 (14); 293 (44); 278 (23); 264 (17); 252 (17); 195 (8); 147 (26); 134 (100); 122 (93). Análisis elemental: C₂₃H₂₂N₆O₂ (414.46) calc: 66.65 C, 5.35 H, 20.28 N; enc: 66.74 C, 5.24 H, 20.09 N.

N,N-1,4-bis-(3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridin-6-il)piperazina 118a.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH₂Cl₂ que permitió obtener 0.82 g (80%) de un sólido incoloro de pf. > 275 °C (EtOH). RMN de ¹H (CDCl₃): 1.46 (6H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.90 (8H, s, NCH₂); 4.53 (4H, c, J = 7.1 Hz, OCH₂); 7.44-7.54 (10H, m, Ph); 9.28 (2H, s, CHO). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.2 (OCH₂CH₃); 48.9 (NCH₂); 63.9 (OCH₂); 87.0, 109.5, 159.1, 164.3, 165.5 (Py); 115.0 (CN); 128.8, 129.7, 130.4, 133.9 (Ph); 186.2 (CHO). IR (KBr, cm⁻¹): 3060, 3010, 2980, 2930, 2870 (CH); 2220 (CN); 1665 (CO); 1585, 1565, 1515, 1490 (CC). EM (m/z, %): 587 (M⁺+1, 1); 586 (M⁺, 5); 364 (11); 336 (21); 316 (29); 306 (24); 294 (36); 287 (24); 278 (26); 264 (26); 252 (30); 236 (27); 140 (24). Análisis elemental: C₃₄H₃₀N₆O₄ (586.65) calc: 69.61 C, 5.15 H, 14.32 N; enc: 69.79 C, 5.04 H, 14.23 N.

N,N-1,4-bis-(3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridin-6-il)-trans-2,5-dimetilpiperazina 118b.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH₂Cl₂ que permitió obtener 0.76 g (71%) de un sólido incoloro de pf. > 275 °C (EtOH). (Espectros, pág. 154) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.30 (6H, d, J = 6.6 Hz, NCHCH₃); 1.47 (6H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.71-3.78 (2H, m, NCHax); 4.10 (2H, dd,

$J = 14.0, 3.5 \text{ Hz, NCHec}$; 4.45-4.60 (4H, m, OCH_2); 4.60-4.75 (2H, m, NCHCH_3); 7.30-7.40 (2H, m, Ph); 7.50-7.60 (8H, m, Ph); 9.23 (2H, s, CHO). *IR* (*KBr*, cm^{-1}): 3000-2860 (CH, varias bandas); 2220 (CN); 1665 (CO); 1580, 1560, 1510, 1490 (CC). *EM* (m/z , %): 614 (M^+ , 7); 585 (3); 335 (24); 334 (100); 308 (70); 306 (50); 294 (58); 280 (25); 278 (66); 266 (19); 262 (28); 250 (30); 236 (31); 221 (22); 207 (11); 195 (36); 168 (20); 140 (54); 128 (20). $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ (614.70) calc: 70.34 C, 5.57 H, 13.67 N; enc: 70.08 C, 5.82 H, 13.91 N.

3-ciano-N-6-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 154a.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.62 g (96%) de un sólido incoloro de pf. 144-147 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 157) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.19 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, NCH_2CH_2); 3.99 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, NCH_2); 4.52 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.04-7.10 (2H, m, NPh); 7.18-7.31 (2H, m, NPh); 7.47-7.56 (5H, m, PyPh); 7.61-7.64 (1H, m, NPh); 9.44 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 28.9 (NCH_2CH_2); 54.7 (NCH_2); 64.3 (OCH_2); 88.3, 110.8, 154.8, 164.0 (Py); 115.0 (CN); 117.3, 124.2, 125.1, 126.5, 133.4, 143.0 (NPh); 128.8, 129.4, 130.1, 133.9 (PyPh); 186.3 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 2980, 2870 (CH); 2220 (CN); 1665 (CO); 1555 (CC). *EM* (m/z , %): 370 ($\text{M}^+ + 1$, 26); 369 (M^+ , 100); 341 (10); 340 (35); 324 (17); 323 (22); 322 (21); 312 (22); 140 (11); 119 (11); 118 (48); 117 (15). *Análisis elemental*: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (369.42) calc: C 74.78, H 5.18, N 11.37; enc: C 74.64, H 5.01, N 11.11.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-(1,2,3,4-tetrahidroquino-1-il)piridina 154b.

Preparada mediante el procedimiento general, método B. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.42 g (63%) de un sólido incoloro de pf. 174-176 °C (hexano/EtOH). (*Espectros*, pág. 158) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.07 (2H, m~tt, $J = \sim 6.6$, 6.4 Hz, NCH_2CH_2); 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2Ph); 3.94 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, NCH_2); 4.49 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.97-7.22 (4H, m, NPh); 7.39-7.52 (5H, m, PyPh); 9.24 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 23.9 (NCH_2CH_2); 26.6 (CH_2Ph); 48.9 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 88.4, 112.3, 158.3, 163.3, 164.6 (Py); 115.0 (CN); 119.3, 124.3, 126.1, 129.3, 131.2, 141.8 (NPh); 128.7, 129.3, 129.9, 133.8 (PyPh); 185.8 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3025, 2950, 2930 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1580, 1555, 1520, 1490 (CC). *EM* (m/z , %): 385 ($\text{M}^+ + 2$, 4); 384 ($\text{M}^+ + 1$, 27); 383 (M^+ , 100); 365 (33); 354 (22); 338 (30); 326 (16); 312 (6); 298 (8); 132 (20). *EM alta resolución*: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, calc: 383.16337, enc: 383.1541.

3-ciano-N-6-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 154c.

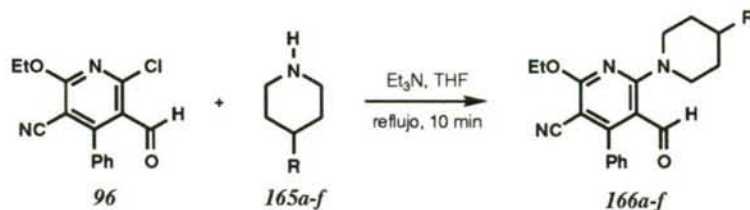
Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.66 g (98%) de un sólido incoloro de pf. ~100 °C (CH_2Cl_2 /hexano 2:1). (*Espectros*, pág. 159) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.47 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, NCHCH_3); 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.79 (2H, dd, $J = 15.3$, 4.6 Hz, PhCH_2); 3.43 (1H, dd, $J = 15.3$, 8.4 Hz, PhCH_2); 4.52 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.99-5.07 (1H, m, NCH); 6.89-7.05 (2H, m, NPh); 7.05-7.09 (1H, m, NPh); 7.23-7.27 (1H, m, NPh); 7.48-7.56 (5H, m, PyPh); 9.38 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 18.9 (NCHCH_3); 36.5 (CH_2Ph); 60.8 (NCH); 63.9 (OCH_2); 88.8,

112.2, 153.8, 163.5, 164.6 (Py); 114.9 (CN); 113.0, 123.3, 125.4, 126.3, 132.1, 142.8 (NPh); 128.7, 129.4, 130.1, 133.9 (PyPh); 185.5 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3050, 2970, 2820 (CH); 2220 (CN); 1675 (CO); 1560, 1555, 1490 (CC). *Análisis elemental*: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (383.45) calc: C 75.18, H 5.52, N 10.96; enc: C 75.09, H 5.76, N 10.99.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-N-6-(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquino-1-il)-5-formilpiridina 154d.

Preparada mediante el procedimiento general, método B. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.33 g (45%) de un sólido ligeramente amarillo de pf. 189-192 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 160*) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.31 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, NCHCH_3); 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.57-1.72 (1H, m); 2.35-2.49 (1H, m); 2.70-2.94 (2H, m); 4.06-4.64 (2H, m, OCH_2); 4.81-4.94 (1H, m, NCH); 6.71 (1H, td, $J = \sim 8.5, 2.9$ Hz, FPh); 6.91-6.99 (2H, m, FPh); 7.39-7.52 (5H, m, PyPh); 9.09 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 19.1 (NCHCH_3); 24.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 30.5 (CH_2Ph); 52.6 (NCH); 63.8 (OCH_2); 87.5, 111.6, 157.8, 163.0, 164.6 (Py); 115.0 (CN); 113.2 (d, $J = 22.8$ Hz, FCorto); 115.1 (d, $J = 22.2$ Hz, FCorto); 120.2 (d, $J = 8.2$ Hz, FCmeta); 134.7 (d, $J = 7.2$ Hz, FCmeta); 136.5 (FCpara); 159.5 (d, $J = 244.2$ Hz, FCipso); 128.6, 129.1, 129.8, 133.7 (PyPh); 185.6 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3025, 2970, 2930, 2840 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1560, 1530, 1490 (CC). *Análisis elemental*: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ (415.47) calc: C 72.27, H 5.34, N 10.11; enc: C 72.03, H 5.51, N 10.27.

4.3.1.5. Obtención de 2-piperidino-3-formilpiridinas 166a-f.

**3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-metilpiperidino)piridina 166a.**

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 4:1 que permitió obtener 0.59 g (96 %) de un sólido incoloro de pf. 175-176 °C (hexano). (*Espectros*, pág. 161) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 0.98 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, CHCH_3); 1.30-1.36 (1H, m, HCCH_3); 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.70-1.79 (4H, m, NCH_2CH_2); 3.15 (2H, td, $J = 13.3, 2.5$ Hz, NCHax); 4.13 (2H, da, $J = \sim 13.3$ Hz, NCHec); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.42-7.51 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 21.5 (HCCH_3); 30.5 (HCCH_3); 34.3 (NCH_2CH_2); 50.0 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.4, 109.1, 158.9, 164.1, 165.4 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 2980, 2940, 2920, 2860, 2750 (CH); 2220 (CN); 1650 (CO); 1580, 1560, 1530 (CC). *EM* (m/z , %): 350 ($\text{M}^+ + 1$, 23); 349 (M^+ , 100); 348 ($\text{M}^+ - 1$, 19); 332 (96); 320 (22); 304 (42); 279 (10); 262 (8); 250 (10); 238 (6); 224 (12); 195 (10); 140 (20). *EM alta resolución*: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, calc: 349.17902, enc: 349.1783.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-tert-butilpiperidino)piridina 166b.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.68 g (99 %) de un sólido incoloro de pf. 155-160 °C (EtOH/hexano). (*Espectros*, pág. 162) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 0.89 (9H, s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 1.33-1.44 (3H, m, $\text{HaxCHC}(\text{CH}_3)_3$); 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.82 (2H, da, $J = 9.6$ Hz, NCH_2CHec); 3.12 (2H, td, $J = 12, 2.5$ Hz, NCHax); 4.23 (2H, da, $J = 13$ Hz, NCHec); 4.47 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.44-7.50 (5H, m, Ph); 9.18 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.2 (NCH_2CH_2); 32.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 46.3 (HC^tBu); 50.4 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.4, 109.1, 158.7, 164.1, 165.3 (Py); 115.5 (CN); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 2980, 2880, 2780 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1585, 1570, 1540, 1520 (CC). *EM* (m/z , %): 393 ($\text{M}^+ + 2$, 23); 392 ($\text{M}^+ + 1$, 24); 391 (M^+ , 89); 390 ($\text{M}^+ - 1$, 17); 374 (100); 346 (25); 288 (10); 264 (11); 262 (14); 252 (13); 236 (12); 224 (15); 195 (11); 140 (31). *Análisis elemental*: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (391.51) calc: C 73.63, H 7.47, N 10.73; enc: C 73.81, H 7.24, N 10.99.

2-(4-bencilpiperidino)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 166c.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 2:1 que permitió obtener 0.71 g (95 %) de un sólido incoloro de pf. 138-141 °C (EtOH/hexano). (*Espectros*, pág. 163) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.35-1.55 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ax}}$); 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.80 (2H, da, $J = 13.0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 1.80-1.98 (1H, m, HCBn); 2.61 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, HCCCH_2Ph); 3.17 (2H, td, $J = 13.0, 2.0$ Hz, NCH_{ax}); 4.15 (2H, da, $J = 13.0$ Hz, NCH_{ec}); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.16-7.34 (5H, m, CH_2Ph); 7.43-7.52 (5H, m, PyPh); 9.19 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 32.2 (NCH_2CH_2); 37.7 (HCBn); 42.7 (HCCCH_2Ph); 49.9 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 85.5, 109.2, 158.9, 164.2, 165.5 (Py); 115.5 (CN); 126.0, 128.3, 129.0, 139.9 (Bn); 128.7, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 3040, 2980, 2930, 2850 (CH); 2220 (CN); 1660 (CO); 1580, 1560, 1515 (CC). *EM* (m/z , %): 427 ($\text{M}^+ + 2$, 4); 426 ($\text{M}^+ + 1$, 30); 425 (M^+ , 100); 424 ($\text{M}^+ - 1$, 24); 408 (56); 396 (12); 380 (14); 306 (3); 288 (4); 264 (5); 252 (5); 236 (5); 224 (7); 140 (8). *EM alta resolución*: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, calc: 425.21031, enc: 425.2094.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-N-6-(4-fenilpiperidino)-5-formilpiridina 166d.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 2:1 que permitió obtener 0.67 g (93 %) de un sólido incoloro de pf. 174-176 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 164) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.82-2.10 (4H, m, NCH_2CH_2); 2.61 (1H, m, HCPH); 3.33 (2H, td, $J = 13.3, 3.1$ Hz, NCH_{ax}); 4.33 (2H, da, $J = 13.3$ Hz, NCH_{ec}); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.20-7.38 (5H, m, HCPH); 7.46-7.54 (5H, m, PyPh); 9.24 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 33.4 (NCH_2CH_2); 42.3 (HCPH); 50.4 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 85.8, 109.3, 159.0, 164.2, 165.5 (Py); 115.4 (CN); 126.5, 126.8, 128.5, 145.0 (HCPH); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (PyPh); 185.8 (CHO). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3020, 2980, 2940, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1580, 1560, 1520 (CC). *EM* (m/z , %): 413 ($\text{M}^+ + 2$, 4); 412 ($\text{M}^+ + 1$, 29); 411 (M^+ , 100); 410 ($\text{M}^+ - 1$, 22); 394 (44); 382 (12); 366 (6); 290 (12); 262 (12); 250 (7); 236 (4); 224 (6). *EM alta resolución*: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, calc: 411.19466, enc: 411.1950.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-hidroxipiperidino)piridina 166e.

Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 30:1 que permitió obtener 0.58 g (94 %) de un sólido incoloro de pf. 154-156 °C (EtOH:hexano). (*Espectros*, pág. 165) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.68-1.73 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ax}}$); 1.98-2.15 (3H, m, $\text{HCOH} + \text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 3.46 (2H, ddd, $J = 13.0, 8.8, 3.4$ Hz, NCH_{ax}); 3.90-4.02 (3H, m, $\text{HCOH} + \text{NCH}_{\text{ec}}$); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.42-7.51 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 34.2 (NCH_2CH_2); 46.8 (NCH_2);

63.5 (OCH₂); 66.6 (HCOH); 86.0, 109.3, 159.1, 164.2, 165.6 (Py); 115.4 (CN); 128.7, 129.7, 130.2, 134.2 (Ph); 185.9 (CHO). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3420 (OH); 3050, 2980, 2930, 2860 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1580, 1560, 1515 (CC). *EM* (*m/z*, %): 353 (M⁺+2, 4); 352 (M⁺+1, 26); 351 (M⁺, 100); 350 (M⁺-1, 12); 334 (62); 316 (20); 304 (21); 288 (85); 278 (10); 262 (17); 250 (21); 238 (17); 224 (23); 195 (26); 165 (19); 152 (12); 140 (65); 128 (23). *Análisis elemental*: C₂₀H₂₁N₃O₃ (351.40) calc: C 68.36, H 6.02, N 11.96; enc: C 68.62, H 5.87, N 11.85.

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-piperidinopiperidino)piridina 166f.

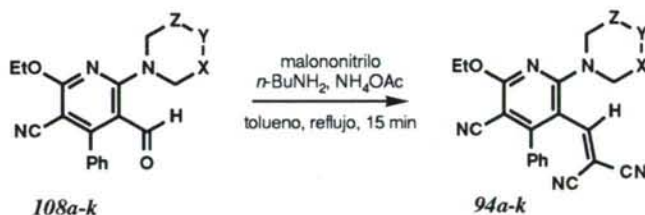
Preparada mediante el procedimiento general, método A. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/EtOH 10:1 que permitió obtener 0.67 g (92 %) de un sólido incoloro de pf. 169-171 °C (EtOH/hexano 1:4). (*Espectros*, pág. 166) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.44 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.50-1.60 (6H, m, HCNCH₂CH₂CH₂); 1.70 (2H, cd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, PyNCH₂CH_{ax}); 1.93 (2H, da, NCH₂CH_{ec}); 2.50-2.54 (4H, m, HCNCH₂); 2.59 (1H, tt, *J* = 3.6, 11.2 HCPi); 3.16 (2H, td, *J* = 13.4, 2.1 Hz, PyNCH_{ax}); 4.19 (2H, da, *J* ~13.4 Hz, PyNCH_{ec}); 4.47 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.41-7.50 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.2 (OCH₂CH₃); 24.6 (HCNCH₂CH₂CH₂); 26.3 (HCNCH₂CH₂); 28.2 (PyNCH₂CH₂); 49.3 (HCNCH₂); 50.2 (PyNCH₂); 61.9 (HCPi); 63.5 (OCH₂); 85.7, 109.2, 158.8, 164.1, 165.4 (Py); 115.4 (CN); 128.7, 129.7, 130.1, 134.2 (Ph); 185.8 (CHO). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 3030, 2940, 2850, 2800 (CH); 2220 (CN); 1670 (CO); 1580, 1560, 1520 (CC). *EM* (*m/z*, %): 419 (M⁺+1, 1); 418 (M⁺, 3); 417 (M⁺-1, 1); 389 (3); 333 (4); 278 (7); 250 (6); 195 (4); 150 (3); 138 (9); 124 (100). *Análisis elemental*: C₂₅H₃₀N₄O₂ (418.54) calc: C 71.74, H 7.22, N 13.39; enc: C 71.79, H 7.36, N 13.12.

4.3.2. Obtención de 2-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas.

4.3.2.1. Procedimiento general.

Una mezcla del 2-*N,N*-dialquilamino-3-formilderivado (1.4 mmol), malononitrilo (0.185 g, 2.8 mmol), *n*-BuNH₂ (0.14 mL, 1.4 mmol) y NH₄OAc (0.11 g, 1.4 mmol) se lleva a reflujo en un volumen adecuado de tolueno (~20 mL). La disolución, inicialmente de un ligero color verde, adquiere rápidamente color amarillo. Se mantiene la ebullición hasta la desaparición completa del producto de partida por CCF (entre 15 min y 2 h). Se deja enfriar y el disolvente se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un aceite rojizo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 x 1.5 cm).

4.3.2.2. Obtención de 2-*N,N*-dialquilamino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas 94a-k.



3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(1-pirrolidinil)piridina 94a.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/hexano 2:1 que permitió obtener 0.45 g (88 %) de un sólido amarillo de pf. 184-186 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 167) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.46 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.06-2.13 (4H, m, NCH₂CH₂); 3.35-3.40 (4H, m, NCH₂); 4.53 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.26-7.31 (2H, m, Ph); 7.51-7.54 (3H, m, Ph); 7.51 (1H, s, HC=). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.2 (OCH₂CH₃); 25.3 (NCH₂CH₂); 52.0 (NCH₂); 63.4 (OCH₂); 88.1, 103.6, 156.3, 160.8, 163.4 (Py); 111.7 (PyCN); 114.5, 114.8 (C(CN)₂); 128.5, 129.2, 130.2, 133.6 (Ph); 155.8 (HC=). IR (KBr, cm⁻¹): 3060, 3020, 2970, 2950, 2870 (CH); 2220 (CN); 1565, 1500, 1480 (CC). EM (*m/z*, %): 370 (M⁺+1, 16); 369 (M⁺, 63); 341 (29); 340 (100); 321 (12); 312 (12); 304 (25); 276 (18); 189 (12); 70 (31). EM alta resolución: C₂₂H₁₉N₅O, calc: 369.15895, enc: 369.1586.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-[1,3]tiazolidinilpiridina 94b.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/hexano 2:1 que permitió obtener 0.48 g (89 %) de un sólido amarillo de pf. 168-170 °C (EtOH/hexano 4:1). (*Espectros*, pág. 168) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.47 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.17 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, SCH₂CH₂); 3.96 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, NCH₂CH₂); 4.38 (2H, s, NCH₂S); 4.53 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 7.26-7.30

(2H, m, Ph); 7.52-7.55 (3H, m, Ph); 7.55 (1H, s, HC=). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 30.3 (SCH_2CH_2); 52.9 (NCH_2CH_2); 53.3 (SCH_2N); 64.3 (OCH_2); 80.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 89.4, 104.3, 156.6, 160.7, 163.7 (Py); 111.4 (PyCN); 113.7, 114.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.3, 130.4, 133.3 (Ph); 156.4 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2980, 2940, 2860 (CH); 2220 (CN); 1570, 1515, 1490 (CC). *EM (m/z , %)*: 389 ($\text{M}^+ + 2$, 8); 388 ($\text{M}^+ + 1$, 26); 387 (M^+ , 100); 358 (42); 330 (36); 312 (11); 294 (21); 271 (18); 248 (7); 216 (12); 189 (14). *EM alta resolución*: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$, calc: 387.11537, enc: 387.1160.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-piperidinopiridina 94c.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.50 g (94 %) de un sólido amarillo de pf. 182-184 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 169*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.69-1.73 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.64 (4H, sa, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.29 (2H, m, Ph); 7.42 (1H, s, HC=); 7.49-7.53 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 23.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.8 (NCH_2CH_2); 49.2 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 75.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 87.8, 103.0, 159.8, 161.5, 163.8 (Py); 112.3 (PyCN); 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.1, 130.2, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 3000, 2965, 2925, 2850 (CH); 2220 (CN); 1560, 1500, 1480 (CC). *EM (m/z , %)*: 384 ($\text{M}^+ + 1$, 25); 383 (M^+ , 100); 354 (64); 315 (36); 290 (36); 288 (11); 165 (12); 149 (13). *EM alta resolución*: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$, calc: 383.17460, enc: 383.1743.

3-ciano-5-(2,2-dicianivinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridil)piridina 94d.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.53 g (99 %) de un sólido amarillo de pf. 170-173 °C (hexano/EtOH 1:4). (*Espectros, pág. 170*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.35-2.37 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.63-3.66 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.04-4.09 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{HC=}$); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.62-5.68 (1H, m, HC=CH); 5.95-5.99 (1H, m, HC=CH); 7.27-7.31 (2H, m, Ph); 7.47 (1H, s, $\text{HC=C}(\text{CN})_2$); 7.50-7.56 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 25.0 (NCH_2CH_2); 43.8 (NCH_2CH_2); 50.3 (NCH_2CH); 64.1 (OCH_2); 77.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.3, 103.3, 159.3, 161.4, 163.8 (Py); 111.9 (PyCN); 114.4, 114.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 123.5, 126.4 (HC=CH); 128.5, 129.2, 130.3, 133.5 (Ph); 156.5 ($\text{HC=C}(\text{CN})_2$). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 3030, 2860, 2820, 2760 (CH); 2220 (CN); 1565, 1510, 1485 (CC). *EM (m/z , %)*: 382 ($\text{M}^+ + 1$, 24); 381 (M^+ , 92); 380 ($\text{M}^+ - 1$, 17); 352 (19); 324 (39); 316 (25); 299 (10); 288 (64); 273 (22); 248 (18); 217 (14); 189 (33); 177 (12); 164 (11); 152 (13); 10 (12); 127 (10).

Análisis elemental: $C_{23}H_{19}N_5O$ (381.44) calc: C 72.42, H 5.02, N 18.36; enc: C 72.16, H 5.23, N 18.61.

2-N-(4-clorofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-5-ciano-3-(2,2-dicianovinil)-6-etoxi-4-fenilpiridina 94e.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.62 g (91 %) de un sólido amarillo. (*Espectros*, pág. 171) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.70-2.77 (2H, sa, NCH_2CH_2); 3.82-3.84 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.17-4.21 (2H, m, NCH_2CH); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.97-6.00 (1H, sa, $HC=CPh$); 7.25-7.30 (2H, m, PyPh); 7.31 (4H, s, ClPh); 7.51-7.55 (3H, m, PyPh); 7.51 (1H, s, $HC=$). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 27.3 (NCH_2CH_2); 43.8 (NCH_2CH_2); 50.4 (NCH_2CH); 63.2 (OCH_2); 75.8 ($C(CN)_2$); 88.8, 103.5, 159.1, 161.5, 163.9 (Py); 111.9 (PyCN); 114.3 ($C(CN)_2$); 128.7, 129.3, 130.2, 133.7 (PyPh); 119.9, 126.3, 128.8, 133.8, 135.9, 138.0 ($HC=CPhCl$); 156.6 ($HC=$). *Análisis elemental:* $C_{29}H_{22}ClN_5O$ (491.98) calc: C 70.80, H 4.51, N 14.23; enc: C 70.58, H 4.42, N 14.37.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-6-(3,3-dimetilpiperidino)-2-etoxi-4-fenilpiridina 94f.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 1:1 que permitió obtener 0.49 g (86 %) de un sólido amarillo de pf. 183-185 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 172) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 0.92 (6H, s, $C(CH_3)_2$); 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.51-1.55 (2H, m, $NCH_2CH_2CH_2$); 1.69-1.73 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.47 (2H, s, $NCH_2C(CH_3)_2$); 3.58-3.62 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.30 (2H, m, Ph); 7.52 (1H, s, $HC=$); 7.53-7.55 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 22.2 ($NCH_2CH_2CH_2$); 26.1 ($C(CH_3)_2$); 32.7 ($C(CH_3)_2$); 37.0 (NCH_2CH_2); 48.7 (NCH_2CH_2); 59.3 ($NCH_2C(CH_3)_2$); 64.1 (OCH_2); 76.1 ($C(CN)_2$); 87.8, 102.7, 160.4, 161.9, 163.9 (Py); 112.5 (PyCN); 114.7, 114.9 ($C(CN)_2$); 128.6, 129.3, 130.3, 133.6 (Ph); 156.6 ($HC=$). *IR* (KBr , cm^{-1}): 3050, 2940, 2880 (CH); 2220 (CN); 1560, 1500, 1480 (CC). *EM* (m/z , %): 412 ($M^+ + 1$, 25); 411 (M^+ , 86); 410 ($M^+ - 1$, 8); 396 (14); 382 (40); 371 (14); 368 (15); 343 (41); 329 (7); 318 (52); 287 (17); 273 (18); 262 (12); 248 (37); 243 (10); 236 (34); 216 (25); 205 (17); 189 (42); 55 (100). *Análisis elemental:* $C_{25}H_{25}N_5O$ (411.51) calc: C 72.97, H 6.12, N 17.01; enc: C 73.24, H 5.97, N 16.89.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(N-4-fenilpiperazino)piridina 94g.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.58 g (90 %) de un sólido amarillo de pf. 220-222 °C (EtOH/acetona 3:1). (*Espectros*, pág. 173) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.36-3.40 (4H, m, $PhNCH_2$); 3.80-3.84 (4H, m, $PyNCH_2$); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.90-6.95 (3H, m, PhN); 7.27-7.34 (2H+2H, m, $PhN+PyPh$); 7.51

(1H, s, HC=); 7.52-7.56 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 48.2, 48.5 (NCH_2); 64.8 (OCH_2); 79.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.6, 103.5, 159.5, 161.4, 163.9 (Py); 112.0 (PyCN); 114.1, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 115.8, 120.3, 129.3, 150.2 (NPh); 128.5, 129.3, 130.3, 133.5 (PyPh); 156.7 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3055, 2980, 2840, 2820 (CH); 2220 (CN); 1575, 1565, 1510 (CC). *EM (m/z, %)*: 461 ($\text{M}^+ + 1$, 20); 460 (M^+ , 60); 418 (7); 341 (7); 325 (26); 300 (22); 248 (13); 145 (42); 133 (45); 132 (100). *Análisis elemental*: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ (460.54) calc: C 73.02, H 5.25, N 18.25; enc: C 73.31, H 5.20, N 18.08.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-morfolinopiridina 94h.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.47 g (87 %) de un sólido amarillo de pf. 193-195 °C (EtOH/hexano 3:1). (*Espectros, pág. 174*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.64-3.70 (4H, m, NCH_2); 3.75-3.81 (4H, m, OCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.23-7.27 (2H, m, Ph); 7.44 (1H, s, HC=); 7.50-7.54 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 48.4 (NCH_2); 64.1 (OCH_2CH_3); 66.3 (OCH_2); 79.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.5, 159.6, 161.4, 164.0 (Py); 112.1 (PyCN); 114.0, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.3, 130.4, 133.4 (Ph); 156.6 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 3025, 2970, 2930, 2870 (CH); 2220 (CN); 1565, 1505, 1490 (CC). *EM (m/z, %)*: 386 ($\text{M}^+ + 1$, 26); 385 (M^+ , 100); 356 (20); 328 (14); 300 (33); 274 (16); 262 (23); 248 (21). *EM alta resolución*: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$, calc: 385.15386, enc: 385.1531.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-tiomorfolinopiridina 94i.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.50 g (89 %) de un sólido amarillo de pf. 224-228 °C (EtOH/acetona 5:1). (*Espectros, pág. 175*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.76 (4H, sa, SCH_2); 3.87 (4H, m, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.21-7.28 (2H, m, Ph); 7.44 (1H, s, HC=); 7.11-7.55 (5H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 26.9 (SCH_2); 50.9 (NCH_2); 64.2 (OCH_2); 79.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.9, 160.1, 161.3, 163.9 (Py); 111.9 (PyCN); 113.9, 114.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.2, 130.3, 133.4 (Ph); 156.6 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 3020, 2925, 2860 (CH); 2220 (CN); 1590, 1565, 1540 (CC). *EM (m/z, %)*: 403 ($\text{M}^+ + 2$, 8); 402 ($\text{M}^+ + 1$, 27); 401 (M^+ , 100); 372 (10); 328 (32); 312 (17); 300 (82); 287 (26); 271 (13); 248 (17); 216 (13); 189 (16). *Análisis elemental*: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ (401.48) calc: C 65.82, H 4.77, N 17.44; enc: C 65.97, H 5.00, N 17.18.

3-ciano-5-(2,2-dicianivinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(1-perhidroazepinil)piridina 94j.

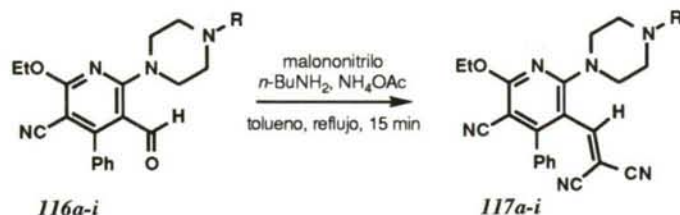
Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.54 g (98 %) de un sólido amarillo de pf. 188-192 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 176*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.60 (4H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.95 (4H, sa, NCH_2CH_2); 3.44-

3.46 (4H, m, NCH₂); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.30-7.34 (2H, m, Ph); 7.51 (1H, s, HC=); 7.53-7.56 (3H, s, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.2 (OCH₂C₃H₇); 27.6 (NCH₂CH₂C₃H₇); 28.2 (NCH₂C₃H₇); 51.5 (NCH₂); 64.0 (OCH₂); 76.1 (C(CN)₂); 88.1, 102.6, 161.6, 162.9, 169.6 (Py); 112.0 (PyCN); 114.7 (C(CN)₂); 128.6, 129.2, 130.3, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 3020, 3000, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1565, 1505, 1480 (CC). *EM* (m/z , %): 398 (M⁺+1, 27); 397 (M⁺, 100); 368 (30); 332 (24); 329 (36); 304 (24); 276 (8); 248 (10); 236 (12); 216 (7). *EM alta resolución*: C₂₄H₂₃N₅O, calc: 397.19025, enc: 397.1916.

N-2-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)-3-(2,2-dicianovinil)-5-ciano-6-etoxi-4-fenilpiridina 94k.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/hexano 1:1 que permitió obtener 0.58 g (98 %) de un sólido amarillo de pf. 173-177 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 177) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂C₃H₇); 1.68 (8H, sa, NCH₂CH(CH₂CH₂)₂); 2.16 (2H, sa, NCH₂CH); 3.77 (4H, d, $J = 4.5$ Hz, NCH₂); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.27-7.31 (2H, m, Ph); 7.46 (1H, s, HC=); 7.52-7.55 (3H, s, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.2 (OCH₂C₃H₇); 24.3 (NCH₂CH(CH₂CH₂)₂); 30.8 (NCH₂CH); 57.2 (NCH₂); 64.1 (OCH₂); 76.7 (C(CN)₂); 85.9, 102.9, 160.7, 161.6, 163.2 (Py); 112.3 (PyCN); 114.7 (C(CN)₂); 128.6, 129.3, 130.3, 133.7 (Ph); 157.2 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 2970, 2920, 2900, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1560, 1500 (CC). *EM* (m/z , %): 424 (M⁺+1, 30); 423 (M⁺, 100); 421 (10); 394 (23); 383 (8); 358 (43); 342 (12); 330 (14); 314 (9); 302 (13); 273 (10). *Análisis elemental*: C₂₆H₂₅N₅O (423.52) calc: C 73.74, H 5.95, N 16.54; enc: C 73.61, H 6.10, N 16.52.

4.3.2.3. Obtención de 2-piperazino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas 117a-i y 119a,b.



3-ciano-5-(2,2-dicianivinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(N-4-metilpiperazino)piridina 117a.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 50:1 que permitió obtener 0.48 g (87 %) de un sólido amarillo de pf. 155-157 °C ($\text{EtOH}/\text{hexano}$ 5:1). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.32 (3H, s, NCH_3); 2.46-2.50 (4H, m, MeNCH_2); 3.66-3.70 (4H, m, PyNCH_2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.22-7.27 (2H, m, Ph); 7.42 (1H, s, HC=); 7.49-7.53 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 45.8 (NCH_3); 48.1 (NCH_2); 54.5 (PyNCH_2); 64.1 (OCH_2); 79.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.3, 103.4, 159.6, 161.3, 163.9 (Py); 112.1 (PyCN); 114.2, 114.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.2, 130.3, 133.6 (Ph); 156.8 (HC=). *IR* (KBr , cm^{-1}): 3050, 2980, 2940, 2810, 2700 (CH); 2220 (CN); 1565, 1500, 1485 (CC). *EM* (m/z , %): 399 ($\text{M}^+ + 1$, 7); 398 (M^+ , 24); 383 (5); 326 (10); 300 (11); 277 (6); 262 (6); 248 (7); 70 (100). *EM alta resolución*: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$, calc: 398.18550, enc: 398.1858.

2-(N-4-bencilpiperazino)-5-ciano-3-(2,2-dicianovinil)-6-etoxi-4-fenilpiridina 117b.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:1 que permitió obtener 0.56 g (85 %) de un sólido amarillo de pf. 202-204 °C (EtOH). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.54-2.57 (4H, m, BnNCH_2); 3.57 (2H, s, NCH_2Ph); 3.70-3.74 (4H, m, PyNCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.20-7.25 (2H, m, PyPh); 7.25-7.35 (5H, m, PhCH_2); 7.43 (1H, s, HC=); 7.50-7.55 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 48.1 (CH_2NBn); 52.5 (PyNCH_2); 62.6 (NCH_2Ph); 64.1 (OCH_2); 78.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.3, 103.2, 159.5, 161.4, 163.9 (Py); 112.2 (PyCN); 114.2, 114.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.5, 129.0, 137.2 (Bn); 128.4, 129.2, 130.3, 133.6 (PyPh); 156.8 (HC=). *IR* (KBr , cm^{-1}): 3050, 3020, 2960, 2900, 2800, 2760 (CH); 2220 (CN); 1580, 1560, 1510, 1485 (CC). *EM* (m/z , %): 476 ($\text{M}^+ + 2$, 0.5); 475 ($\text{M}^+ + 1$, 12); 474 (M^+ , 36); 459 (3); 383 (4); 356 (2); 341 (2); 362 (4); 300 (2); 255 (3); 248 (2); 146 (41); 91 (100). *EM alta resolución*: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$, calc: 474.21680, enc: 474.2161.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-[-2-trifluorometilfenetil]piperazinilpiridina 117c.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:1 que permitió obtener 0.72 g (93 %) de un sólido amarillo de pf. 183-185 °C (EtOH). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.64-2.70 (6H, m, $\text{F}_3\text{CPhCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$); 2.97-3.03 (2H, m, $\text{F}_3\text{CPhCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$); 3.72-3.76 (4H, m, PyNCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.27 (2H, m, PyPh); 7.28-7.40 (3H, m, PhCF_3); 7.45 (1H, s, HC=); 7.47-7.54 (3H, m, PyPh); 7.60-7.65 (1H, m, CF_3Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 29.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PhCF}_3$); 48.1, 52.6 ($\text{PyNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 59.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{PhCF}_3$); 64.1 (OCH_2); 78.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.4, 103.2, 159.5, 161.4, 163.9 (Py); 112.1 (PyCN); 114.2, 114.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.0, 126.1, 126.4, 128.7, 131.5, 131.8, 138.3 (PhCF_3); 128.5, 129.27, 130.3, 133.6 (PyPh); 156.8 (HC=). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3040, 2960, 2940, 2920, 2820 (CH); 2220 (CN); 1560, 1540, 1500, 1485 (CC). *EM* (m/z , %): 556 (M^+ , 15); 399 (11); 398 (64); 397 (100); 369 (4); 228 (17); 133 (8). *EM alta resolución*: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, calc: 556.21983, enc: 556.2179.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-[4-O-(tolil)piperazinilpiridina 117d.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 3:1 que permitió obtener 0.59 g (89 %) de un sólido amarillo de pf. 186-187 °C (EtOH/acetona 2:1). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.38 (3H, s, PhCH_3); 3.00-3.04 (4H, m, PyNCH_2); 3.80-3.87 (4H, m, MePhNCH_2); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.99-7.08 (2H, m, PhMe); 7.17-7.31 (2H+2H, m, MePh+PyPh); 7.49 (1H, s, HC=); 7.52-7.60 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 17.8 (PhCH_3); 48.8, 51.7 (NCH_2); 63.9 (OCH_2); 79.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.6, 103.4, 159.8, 161.5, 164.0 (Py); 112.2 (PyCN); 114.3, 114.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 119.2, 124.2, 126.8, 131.4, 132.9, 150.3 (PhMe); 128.5, 129.3, 130.4, 133.6 (PyPh); 156.8 (HC=). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3050, 3020, 2980, 2900, 2820, 2740 (CH); 2220 (CN); 1580, 1560, 1520, 1510 (CC). *EM* (m/z , %): 475 ($\text{M}^+ + 1$, 6); 474 (M^+ , 19); 326 (9); 300 (5); 262 (6); 248 (6); 159 (7); 147 (12); 146 (100); 134 (9); 133 (5); 132 (8). *Análisis elemental*: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (474.56): calc: C 73.40, H 5.52, N 17.71; enc: C 73.56, H 5.49, N 17.58.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-[N-4-(4-fluoro)fenilpiperazinil]piridina 117e.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 3:1 que permitió obtener 0.61 g (91 %) de un sólido amarillo de pf. 206-210 °C (EtOH). *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.24-3.28 (4H, m, FPhNCH_2); 3.80-3.84 (4H, m, PyNCH_2); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.84-6.90 (2H, m, FPh); 6.97-7.04 (2H, m, FPh); 7.25-7.29 (2H, m, PyPh); 7.49 (1H, s, HC=); 7.53-7.56 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 48.2, 49.7 (NCH_2); 64.2 (OCH_2); 79.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.6, 159.5, 161.3, 163.9 (Py); 112.1 (PyCN); 114.1, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 115.7 (d, $J = 22.6$ Hz, FCorto); 118.0 (d, $J = 7.6$ Hz, Fmeta); 147.0

(FC_{para}); 157.6 (d, $J = 241.9$ Hz, FC_{ipso}); 128.7, 129.8, 131.1, 133.9 (PyPh); 156.7 (HC=). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2980, 2900, 2840, 2820 (CH); 2220 (CN); 1580, 1565, 1510 (CC). EM (m/z , %): 479 ($M^+ + 1$, 12); 478 (M^+ , 36); 449 (5); 326 (7); 300 (13); 262 (5); 163 (15); 150 (100); 138 (11); 122 (30). EM alta resolución: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$, calc: 478.19172, enc: 478.1923.

3-ciano-5-(2,2-dicianivinil)-6-[N-4-(4-cloro)fenilpiperazinil]-2-etoxi-4-fenilpiridina 117f.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.62 g (90 %) de un sólido amarillo de pf. 212-214 °C (EtOH/acetona 3:1). RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.33-3.37 (4H, m, CIPhNCH_2); 3.78-3.82 (4H, m, PyNCH_2); 4.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.82, 7.25 (4H, sistema AB, $J = 8.8$ Hz, PhCl); 7.21-7.30 (2H, m, PyPh); 7.51 (1H, s, HC=); 7.51-7.57 (3H, m, PyPh). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 48.1, 48.3 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 79.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.9, 103.5, 159.5, 161.4, 163.9 (Py); 112.1 (PyCN); 114.1, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 117.0, 125.3, 129.3, 148.8 (Ph); 128.5, 129.3, 130.4, 133.4 (PyPh); 156.7 (HC=). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2970, 2930, 2900, 2840 (CH); 2220 (CN); 1600, 1580, 1560, 1515, 1500 (CC). EM (m/z , %): 496 ($M^+ + 2$, 9); 495 ($M^+ + 1$, 8); 494 (M^+ , 24); 341 (6); 293 (5); 328 (12); 300 (22); 262 (8); 248 (7); 181 (6); 179 (18); 168 (33); 166 (100); 138 (22). Análisis elemental: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$ (494.98): calc: C 67.94, H 4.68, N 16.98; enc: C 67.68, H 4.47, N 17.08.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-[N-4-(4-nitro)fenilpiperazinil]piridina 117g.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.60 g (85 %) de un sólido amarillo de pf. 246-249 °C (EtOH/acetona 2:1). RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.73-3.77 (8H, m, NCH_2); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.72, 8.12 (4H, sistema AB, $J = 9.3$ Hz, PhNO_2); 7.27-7.31 (2H, m, PyPh); 7.52-7.56 (3H, m, PyPh); 7.56 (1H, s, HC=). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 45.4, 47.6 (NCH_2); 63.9 (OCH_2); 79.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 89.3, 103.4, 159.1, 161.5, 163.7 (Py); 111.9 (PyCN); 113.9, 114.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111.5, 126.0, 138.6, 153.5 (NO_2Ph); 128.5, 129.3, 130.5, 133.3 (PyPh); 156.4 (HC=). IR (KBr, cm^{-1}): 3020, 2970, 2930, 2860 (CH); 2220 (CN); 1600, 1580, 1560, 1520 (CC). EM (m/z , %): 506 ($M^+ + 1$, 11); 505 (M^+ , 33); 475 (24); 341 (14); 328 (35); 315 (8); 300 (47); 273 (7); 262 (16); 248 (9); 178 (100); 161 (39). Análisis elemental: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ (505.53) calc: C 66.52, H 4.59, N 19.40; enc: C 66.63, H 4.36, N 19.41.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-[N-4-(2-piridil)piperazinil]piridina 117h.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 :EtOH 100:1 que permitió obtener 0.56 g (87 %) de un sólido amarillo de pf. 202-204 °C (EtOH:acetona 5:1). RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz,

OCH₂CH₃); 3.71-3.80 (8H, m, NCH₂); 4.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 6.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, Py); 6.68 (1H, dd, $J = 4.9, 7.1$ Hz, Py); 7.27-7.31 (2H, m, Ph); 7.49-7.57 (3H, m, Py); 7.51 (1H, s HC=); 8.20 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, Py). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.1 (OCH₂CH₃); 44.0, 48.0 (NCH₂); 63.8 (OCH₂); 79.0 (C(CN)₂); 88.7, 103.4, 159.4, 161.4, 163.7 (PyPh); 111.9 (PyCN); 106.6, 113.7, 137.7, 148.0, 158.3 (NPy); 114.1, 114.3 (C(CN)₂); 128.4, 129.2, 130.3, 133.4 (Ph); 156.5 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3040, 2975, 2890, 2850 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1515, 1485 (CC). *EM* (m/z , %): 462 (M⁺+1, 1); 461 (M⁺, 4); 434 (5); 396 (59); 145 (20); 133 (39); 121 (35); 107 (100). *EM alta resolución*: C₂₇H₂₃N₇O, calc: 461.19640, enc: 461.1988.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-N-4-(2-[1,3]pirazino)piperazinilpiridina 117i.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH₂Cl₂:EtOH 100:1 que permitió obtener 0.63 g (98%) de un sólido amarillo de pf. 204-207 °C (EtOH/acetona 4:1). *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 3.70-3.75 (4H, m, PirNCH₂); 4.00-4.04 (4H, m, PyNCH₂); 4.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 6.59 (1H, td, $J = 4.7, 1.3$ Hz, HPir-5); 7.27-7.32 (2H, m, Ph); 7.52 (1H, s, HC=); 7.52-7.56 (3H, m, Ph); 8.36 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, HPir-2,6). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.1 (OCH₂CH₃); 42.9 (PirNCH₂); 48.1 (PyNCH₂); 64.3 (OCH₂); 79.1 (C(CN)₂); 88.8, 103.5, 159.6, 161.5, 163.8 (Py); 112.0 (PyCN); 114.1, 114.4 (C(CN)₂); 110.7, 156.6, 161.2 (Pir); 128.5, 129.3, 130.4, 133.5 (Ph); 157.9 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 3020, 2990, 2940, 2920, 2860 (CH); 2220 (CN); 1585, 1560, 1545, 1510 (CC). *EM* (m/z , %): 463 (M⁺+1, 12); 462 (M⁺, 37); 435 (18); 397 (100); 367 (9); 343 (13); 326 (10); 312 (8); 300 (18); 146 (56); 134 (86); 121 (66). *Análisis elemental*: C₂₆H₂₂N₃O (462.51) calc: C 67.52, H 4.79, N 24.23; enc: C 67.68, H 4.64, N 24.00.

N,N-1,4-bis-(3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenilpiridin-6-il)piperazina 119a.

Una disolución del N,N-1,4-bis-(3-formilpiridin-6-il)piperazino derivado **116a** (0.25 g, 0.42 mmol), malononitrilo (0.11 g, 1.7 mmol), *n*-BuNH₂ (0.17 mL, 1.7 mmol) y NH₄OAc (0.13 g, 1.7 mmol) se refluje en tolueno (50 mL). La disolución, inicialmente de un ligero color verde adquiere rápidamente color amarillo. El reflujo se mantiene hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF (2 h). Se deja enfriar y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 x 1.5 cm) y CH₂Cl₂ como eluyente para obtener 0.25 g (91%) de un sólido incoloro de pf. > 275 °C (EtOH/CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.45 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 3.78 (8H, s, NCH₂); 4.58 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.27-7.35 (4H, m, Ph); 7.55-7.60 (2H+6H, m, Ph+HC=). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.0 (OCH₂CH₃); 47.0 (NCH₂); 63.8 (OCH₂); 78.8 (C(CN)₂); 86.6, 103.4, 158.2, 160.5, 162.7 (Py); 112.1 (PyCN); 114.7, 115.1 (C(CN)₂); 128.8, 129.9, 133.6 (Ph); 157.9 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 3020, 2990, 2920 (CH); 2220 (CN); 1570, 1510, 1490 (CC). *EM* (m/z , %): 682 (M⁺, 32);

655 (5); 617 (100); 589 (12); 564 (12); 551 (15); 523 (7); 493 (4); 367 (14); 326 (13); 300 (36); 262 (16); 248 (22). *Análisis elemental*: $C_{40}H_{30}N_{10}O_2$ (682.74): calc: C 70.37, H 4.43, N 20.51; enc: C 70.51, H 4.29, N 20.27.

N,N-1,4-bis-(4-ciano-2-dicianovinil-5-etoxi-3-fenil-1-il)-trans-2,5-dimetilpiperazina 119b.

Una disolución del *N,N*-1,4-bis-(3-formilpiridin-6-il)-*trans*-2,5-dimetilpiperazino derivado **116b** (0.3 g, 0.42 mmol), malononitrilo (0.11 g, 1.7 mmol), *n*-BuNH₂ (0.17 mL, 1.7 mmol) y NH₄OAc (0.13 g, 1.7 mmol) se calienta a reflujo en tolueno (50 mL). La disolución, inicialmente de un ligero color verde adquiere rápidamente color amarillo, manteniéndose la ebullición hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF (2 h). Se deja enfriar y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 x 1.5 cm) y CH₂Cl₂ como eluyente para obtener 0.12 g (61%) de un sólido incoloro de pf. > 275 °C (CH₂Cl₂). (*Espectros*, pág. 178) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.42 (6H, d, *J* = 6.1 Hz, NCHCH₃); 1.46 (6H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.18 (2H, dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, NCHax-3,6); 3.53 (2H, da, *J* = 13.5 Hz, NCHec-3,6); 4.44-4.60 (4H, m, OCH₂); 4.65-4.71 (2H, m, NCHCH₃); 7.25-7.33 (4H, m, Ph); 7.52-7.57 (6H, m, Ph); 7.55 (2H, s, HC=). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.2 (OCH₂CH₃); 18.1 (NCHCH₃); 51.7 (NCH₂); 54.2 (NCHCH₃); 64.2 (OCH₂); 80.9 (C(CN)₂); 89.3, 103.9, 159.4, 161.4, 163.6 (Py); 111.9 (PyCN); 113.6, 114.1 (C(CN)₂); 128.4, 129.3, 130.5; 133.3 (Ph); 156.5 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 2975, 2930, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1560, 1520, 1490 (CC). *EM* (*m/z*, %): 711 (M⁺+1, 14); 710 (M⁺, 30); 382 (46); 368 (10); 356 (50); 340 (24); 329 (100); 326 (40); 314 (30); 300 (46); 287 (33); 271 (28); 262 (59); 216 (36). *Análisis elemental*: $C_{42}H_{34}N_{10}O_2$ (710.8): calc: C 70.97, H 4.82, N 19.71; enc: C 70.88, H 5.01, N 19.53.

4.3.2.4. Obtención de 2-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas 156a,b y 157a,c.

**3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-N-6-(1,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-2-etoxi-4-fenilpiridina 156a.**

Preparada mediante el procedimiento general, utilizando CH_2Cl_2 (20 mL) como disolvente. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente AcOEt /hexano 1:4 que permitió obtener 0.48 g (82%) de un sólido amarillo de pf. 217-219 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 179) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.52 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.62 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.80 (4H, sa, NCH_2); 7.30-7.35 (2H, m, PyPh); 7.35 (4H, s, CH_2Ph); 7.54-7.58 (3H, m, PyPh); 7.65 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 56.0 (NCH_2); 64.3 (OCH_2); 76.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.6, 156.7, 161.0, 163.6 (Py); 111.5 (PyCN); 114.2, 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 122.6, 128.2, 135.3 (CH_2Ph); 128.6, 129.3, 130.4, 133.6 (PyPh). *IR* (KBr , cm^{-1}): 3040, 2980, 2910 (CH); 2220 (CN); 1600, 1570, 1515, 1490 (CC). *EM* (m/z , %): 419 ($\text{M}^+ + 2$, 4); 418 ($\text{M}^+ + 1$, 26); 417 (M^+ , 76); 416 ($\text{M}^+ - 1$, 3); 388 (81); 352 (100); 324 (51); 279 (9); 216 (16); 189 (28); 140 (24). *Análisis elemental*: $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ (417.46), calc: C 74.80, H 4.59, N 16.78; enc: C 74.69, H 4.81, N 16.93.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquino-2-il)piridina 156b.

Preparada mediante el procedimiento general, utilizando CH_2Cl_2 (20 mL) como disolvente. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:1 que permitió obtener 0.46 g (76%) de un sólido amarillo de pf. 105-110 °C (CH_2Cl_2 /hexano). (*Espectros*, pág. 180) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.04-3.09 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.96-4.00 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.36 (2H, s, NCH_2Ph); 4.57 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.08-7.11 (1H, m, CH_2Ph); 7.21-7.26 (3H, m, CH_2Ph); 7.27-7.32 (2H, m, PyPh); 7.53-7.55 (3H, m, PyPh); 7.59 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 28.7 (CH_2Ph); 45.9 (NCH_2); 51.9 (NCH_2Ph); 64.2 (OCH_2); 78.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.7, 103.5, 155.6, 161.5, 163.6 (Py); 111.9 (PyCN); 114.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.1, 126.9, 127.6, 128.4, 132.3 (CH_2Ph); 128.6, 129.3, 130.3, 133.5 (PyPh); 156.5 ($\text{HC}=\text{C}$). *IR* (KBr , cm^{-1}): 3010, 2910, 2860 (CH); 2220 (CN); 1560, 1510, 1490 (CC). *EM* (m/z , %): 433 ($\text{M}^+ + 2$, 5); 432 ($\text{M}^+ + 1$, 30); 431 (M^+ , 100); 430 ($\text{M}^+ - 1$, 51); 402 (26); 366 (65); 338 (17); 312 (12); 130 (56). *EM alta resolución*: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$, calc: 431.17460, enc: 431.1747.

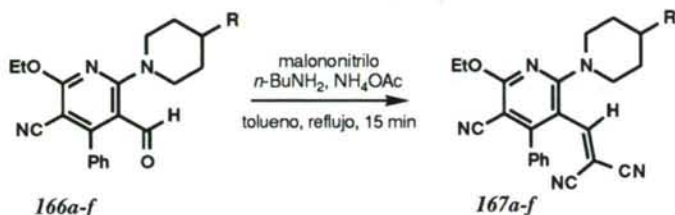
3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-N-6-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenilpiridina 157a.

Preparada mediante el procedimiento general, utilizando CH_2Cl_2 (20 mL) como disolvente. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.41 g (70%) de un sólido amarillo de pf. 205-208 °C (CH_2Cl_2 /hexano). (*Espectros, pág. 181*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.25 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, NCH_2CH_2); 4.21 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, NCH_2); 4.55 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.70-6.74 (1H, m, NPh); 7.03-7.20 (2H, m, NPh); 7.25-7.28 (1H, m, PyPh); 7.30-7.35 (2H, m, PyPh); 7.46 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.54-7.58 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 28.7 (NCH_2CH_2); 53.7 (NCH_2); 64.4 (OCH_2); 81.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 90.2, 105.0, 152.9, 160.8, 164.1 (Py); 111.1 (PyCN); 113.7, 114.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 114.0, 124.4, 125.7, 126.3, 133.4, 140.1 (NPh); 128.4, 129.3, 130.4, 134.7 (PyPh); 155.5 ($\text{HC}=\text{C}$). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2970, 2920 (CH); 2220 (CN); 1550, 1520, 1485 (CC). *Análisis elemental*: $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ (417.46), calc: C 74.80, H 4.59, N 16.78; enc: C 74.96, H 4.59, N 17.01.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-N-6-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenilpiridina 157c.

Preparada mediante el procedimiento general, utilizando CH_2Cl_2 (20 mL) como disolvente. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 /hexano 2:1 que permitió obtener 0.42 g (70%) de un sólido amarillo de pf. 110-115 °C (CH_2Cl_2 /hexano). (*Espectros, pág. 182*) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.53 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, NCHCH_3); 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 1.9$ Hz, PhCH_2); 3.63 (1H, dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz, PhCH_2); 4.57 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.04 (1H, m~dcd, $J \sim 15.3, 5.9, 1.9$ Hz, NCH); 6.35-6.40 (1H, m, NPh); 6.99-7.15 (2H, m, NPh); 7.28-7.40 (1H+1H+2H, m, NPh+ $\text{HC}=\text{C}$ +PyPh); 7.50-7.60 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 19.9 (NCHCH_3); 37.4 (CH_2Ph); 62.8 (NCH); 64.1 (OCH_2); 81.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 89.6, 104.2, 152.1, 161.9, 164.1 (Py); 111.1 (PyCN); 113.4, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 113.9, 124.6, 126.3, 126.6, 133.6, 138.7 (NPh); 129.3, 130.3, 134.7 (PyPh); 155.8 ($\text{HC}=\text{C}$). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3040, 2980, 2930 (CH); 2220 (CN); 1565, 1525, 1490 (CC). *Análisis elemental*: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ (431.50), calc: C 75.16, H 4.90, N 16.23; enc: C 74.98, H 4.83, N 16.50.

4.3.2.5. Obtención de 2-piperidino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas 167a-f.

**3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-metilpiperidino)piridina 167a.**

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente CH_2Cl_2 que permitió obtener 0.50 g (90 %) de un sólido amarillo de pf. 198-200 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 183) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, CHCH_3); 1.23-1.34 (1H, m, HCCH_3); 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.75-1.83 (4H, m, NCH_2CH_2); 3.31 (2H, td, $J = 12.6, 2.1$ Hz, NCHax); 4.00 (2H, da, $J \sim 9.0$ Hz, NCHec); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.30 (2H, m, Ph); 7.42 (1H, s, HC=); 7.51-7.55 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 21.4 (HCCH_3); 30.3 (HCCH_3); 34.0 (NCH_2CH_2); 48.6 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 77.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 87.0, 103.1, 159.7, 161.6, 163.9 (Py); 112.3 (PyCN); 114.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.2, 130.3, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 2980, 2940, 2920, 2860, 2750 (CH); 2220 (CN); 1650 (CO); 1580, 1560, 1530 (CC). *EM (m/z , %)*: 398 ($\text{M}^+ + 1$, 27); 397 (M^+ , 100); 382 (10); 368 (60); 357 (10); 341 (6); 332 (35); 329 (38); 304 (31); 288 (7); 273 (11); 262 (11); 248 (18). *EM alta resolución*: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$, calc: 397.19025, enc: 397.1907.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-tert-butilpiperidino)piridina 167b.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.60 g (97 %) de un sólido amarillo de pf. 210-212 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 184) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 0.89 (9H, s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 1.25-1.43 (3H, m, HaxCH^tBu); 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.83 (2H, da, NCH_2CHec); 3.28 (2H, ta, $J \sim 12$ Hz, NCHax); 4.05 (2H, da, $J \sim 13$ Hz, NCHec); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.31 (2H, m, Ph); 7.43 (1H, s, HC=); 7.49-7.55 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{NCH}_2\text{CH}_2$); 32.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 45.8 (HC^tBu); 48.9 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 77.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 87.7, 102.9, 159.5, 161.5, 163.8 (Py); 112.9 (PyCN); 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.1, 130.2, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 2960, 2880 (CH); 2220 (CN); 1570, 1530, 1510. *EM (m/z , %)*: 440 ($\text{M}^+ + 1$, 31); 439 (M^+ , 100); 438 ($\text{M}^+ - 1$, 9); 424 (18); 410 (50); 382 (46); 374 (48); 354 (67); 327 (17); 313 (11); 300 (27); 288 (46); 273 (18); 262 (20); 248 (30); 216 (21); 189 (26). *Análisis elemental*: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ (439.56), calc: C 73.78, H 6.65, N 15.93; enc: C 73.62, H 6.80, N 16.00.

2-(4-bencilpiperidino)-5-ciano-3-(2,2-dicianovinil)-6-etoxi-4-fenilpiridina 167c.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.63 g (95 %) de un sólido amarillo de pf. 182-184 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 185) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.33 (2H, cd, $J = 12.0, 3.8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ax}}$); 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.80 (2H, da, $J \sim 12.0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 1.93-1.97 (1H, m, HCBn); 2.60 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, HCCCH_2Ph); 3.28 (2H, td, $J = 12.4, 2.2$ Hz, NCH_{ax}); 4.01 (2H, da, $J \sim 12.4$ Hz, NCH_{ec}); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.14-7.20 (2H, m, Bn); 7.21-7.30 (3H, m, Bn); 7.25-7.35 (2H, m, PyPh); 7.41 (1H, s, HC=); 7.50-7.60 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.1 (OCH_2CH_3); 31.9 (NCH_2CH_2); 37.4 (HCBn); 42.6 (HCCCH_2Ph); 48.5 (NCH_2); 64.1 (OCH_2); 77.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.0, 103.1, 159.7, 161.5, 163.9 (Py); 112.3 (PyCN); 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.2, 128.4, 129.0, 139.5 (Bn); 128.5, 129.2, 130.3, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 3030, 3000, 2940, 2850 (CH); 2220 (CN); 1565, 1510, 1485 (CC). *EM (m/z , %)*: 475 ($\text{M}^+ + 2, 5$); 474 ($\text{M}^+ + 1, 33$); 473 ($\text{M}^+, 100$); 472 ($\text{M}^+ - 1, 5$); 445 (5); 444 (9); 408 (12); 380 (6); 354 (6); 288 (4). *EM alta resolución*: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$, calc: 473.22155, enc: 473.2135.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-(4-fenilpiperidino)piridina 167d.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /hexano 3:2 que permitió obtener 0.58 g (90 %) de un sólido amarillo de pf. 218-220 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 186) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.81 (2H, cd, $J = 12.6, 3.8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ax}}$); 2.02 (2H, da, $J \sim 12.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 2.93 (1H, tt, $J = 12.0, 3.3$ Hz, HCPh); 3.50 (2H, td, $J \sim 12.6, 2.0$ Hz, NCH_{ax}); 4.16 (2H, da, $J \sim 12.6$ Hz, NCH_{ec}); 4.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.22-7.37 (2H+5H, m, PyPh+HCPh); 7.47 (1H, s, HC=); 7.52-7.55 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 33.2 (NCH_2CH_2); 42.0 (HCPh); 48.9 (NCH_2); 64.2 (OCH_2); 77.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.3, 103.3, 159.9, 161.6, 164.0 (Py); 112.4 (PyCN); 114.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.7, 126.8, 128.7, 144.5 (HCPh); 128.5, 129.3, 130.4, 133.7 (PyPh); 156.9 (HC=). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3080, 3060, 3040, 2980, 2950, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1565, 1515 (CC). *EM (m/z , %)*: 459 ($\text{M}^+, 13$); 398 (15); 368 (6); 265 (9); 250 (17); 231 (8); 219 (13); 193 (3); 181 (18); 178 (21); 169 (24); 119 (29). *EM alta resolución*: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$, calc: 459.20590, enc: 459.2055.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-hidroxipiperidino)piridina 167e.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 /EtOH 40:1 que permitió obtener 0.52 g (97 %) de un sólido amarillo de pf. 100-102 °C (CH_2Cl_2 /EtOH). (*Espectros*, pág. 187) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.64-1.75 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ax}}$); 1.98 (1H, sa, HCOH); 1.97-2.10 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 3.50 (2H, ddd, $J = 12.6, 8.5, 3.3$ Hz, NCH_{ax});

3.90 (2H, m~dt, NCHec); 4.05-4.15 (1H, m, HCOH); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.24-7.45 (2H, m, Ph); 7.45 (1H, s, HC=); 7.50-7.56 (5H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.1 (OCH₂CH₃); 33.9 (NCH₂CH₂); 45.5 (NCH₂); 64.2 (OCH₂); 65.9 (HCOH); 78.3 (C(CN)₂); 88.0, 103.4, 159.8, 161.5, 164.0 (Py); 112.2 (PyCN); 114.5 (C(CN)₂); 128.5, 129.2, 130.3, 133.6 (Ph); 156.9 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3450 (OH); 3060, 2980, 2935, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1565, 1510 (CC). *EM* (*m/z*, %): 401 (M⁺+2, 5); 400 (M⁺+1, 28); 399 (M⁺, 100); 398 (M⁺-1, 11); 370 (41); 354 (15); 331 (34); 326 (17); 306 (26); 288 (77); 273 (24); 262 (27); 248 (47); 236 (29); 216 (31); 189 (52); 152 (17); 140 (14). *Análisis elemental*: C₂₃H₂₁N₅O₂ (399.45), calc: C 69.16, H 5.30, N 17.53; enc: C 68.97, H 5.12, N 17.67.

3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-piperidinopiperidino)piridina 167f.

Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó como eluyente una mezcla CH₂Cl₂/EtOH 20:1 que permitió obtener 0.59 g (91 %) de un sólido amarillo de pf. 182-185 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 188*) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.44-1.50 (2H, m, HCNCH₂CH₂CH₂); 1.60-1.80 (6H, m, HCNCH₂CH₂+PyNCH₂CH₂ax); 2.03 (2H, da, NCH₂CHec); 2.58-2.65 (4H, m, HCNCH₂); 2.75 (1H, tt, $J = 3.9, 11.0$ HCPi); 3.29 (2H, td, $J = 13.3, 2.7$ Hz, PyNCHax); 4.05 (2H, da, $J \sim 13.3$ Hz, PyNCHec); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.24-7.45 (2H, m, Ph); 7.45 (1H, s, HC=); 7.50-7.56 (3H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.1 (OCH₂CH₃); 24.2 (HCNCH₂CH₂CH₂); 25.6 (HCNCH₂CH₂); 27.7 (PyNCH₂CH₂); 47.8 (HCNCH₂); 50.2 (PyNCH₂); 61.6 (HCPi); 64.1 (OCH₂); 78.2 (C(CN)₂); 88.5, 103.4, 159.8, 161.5, 164.0 (Py); 112.2 (CN); 114.4, 114.5 (C(CN)₂); 128.5, 129.2, 130.3, 133.6 (Ph); 156.9 (HC=). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 2930, 2850, 2800 (CH); 2220 (CN); 1565, 1515 (CC). *Análisis elemental*: C₂₈H₃₀N₆O (466.58), calc: C 72.08, H 6.48, N 18.01; enc: C 71.93, H 6.48, N 18.10.

4.4. Preparación de 1,8-naftiridinas fusionadas por Isomerización Térmica de 2-amino-3-vinilpiridino derivados:

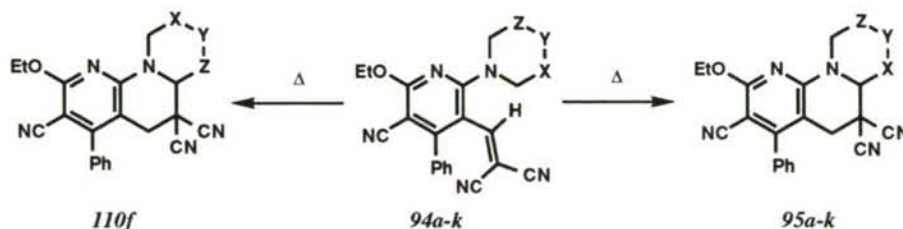
4.4.1. Procedimiento general.

Método A: Una disolución del 2-amino-3-vinilpiridino derivado (0.25 mmol) en un disolvente adecuado (5 mL, MeOH, BuOH, pentanol, CH₃CN, piridina, alcohol amílico o alcohol *tert*-amílico) se calienta (100-150 °C) hasta que todo el producto de partida desaparece en CCF. La disolución se deja enfriar y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 x 1 cm).

Método B: Una solución del 2-amino-3-vinilpiridino derivado (0.1 g ó 0.25 mmol) en DMF o DMSO (5 mL) se calienta (60-160 °C) hasta que todo el producto de partida ha desaparecido en CCF. La disolución se deja enfriar, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl (50 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 x 1 cm).

Método C: Una disolución del 2-quino-3-formilpiridino derivado **154b,d** (1.4 mmol), malononitrilo (0.185 g, 1.4 mmol), *n*-BuNH₂ (0.14 mL, 1.4 mmol) y NH₄OAc (0.11 g, 1.4 mmol) se refluxa en metanol durante 2 h. El disolvente se evapora y el sólido resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 x 1 cm).

4.4.2. Preparación de los compuestos heterotricíclicos **95a-k** y **110f** por isomerización térmica de 2-*N,N*-dialquilamino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas **109a-k**.



8-etoxi-6-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrol[1,2-a][1,8]naftiridin-4,4,7-tricarbonitrilo **95a**.

Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada *a*). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:1. Pf. 180-183 °C (EtOH/hexano 2:1). (Espectros, pág. 189) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.44 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.01-2.32 (3H, m); 2.55-2.62 (1H, m); 3.08, 3.23 (2H,

sistema AB, $J = 15.9$ Hz, H-5); 3.66-3.74 (1H, m); 3.90-3.99 (2H, m); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 7.18-7.23 (1H, m, Ph); 7.34-7.37 (1H, m, Ph); 7.44-7.55 (3H, m, PyPh). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.4 (OCH₂CH₃); 22.5 (C-2); 30.2 (C-3); 33.7 (C-4); 35.5 (C-5); 47.7 (C-1); 62.5 (C-3a); 63.0 (OCH₂); 85.0, 99.3, 153.8, 155.8, 164.7 (Py); 112.0 (PyCN); 114.0, 116.0 (C(CN)₂); 127.9, 128.5, 129.4, 130.3, 133.8 (Ph). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 2990, 2955, 2870 (CH); 2220 (CN); 1590, 1575, 1540, 1505 (CC). *EM* (m/z , %): 370 (M⁺+1, 25); 369 (M⁺, 100); 354 (10); 340 (45); 315 (15); 304 (5); 287 (5); 276 (17). *EM alta resolución*: C₂₂H₁₉N₅O, calc: 369.15895, enc: 369.1595.

8-etoxi-6-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-[1,3]tiazolo[3,2-a][1,8]naftiridin-4,4,7-tricarbonitrilo 95b. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados pág. 37, entrada b). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:2. Pf. 190-193 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 190) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 3.06-3.33 (2H, m, Hax-1,2); 3.13, 3.22 (2H, sistema AB, $J = 15.7$ Hz, H-5); 3.83 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.5, 5.8$ Hz, Hec-2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.88 (4H, ddd, $J = 11.6, 6.0, 2.6$ Hz, Hec-1); 4.92 (1H, s, H-3a); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.30-7.37 (1H, m, Ph); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.3 (OCH₂CH₃); 28.7 (C-2); 35.5 (C-5); 37.2 (C-4); 51.6 (C-1); 62.3 (C-3a); 63.0 (OCH₂); 65.5 (C-3a); 86.9, 99.4, 152.2, 156.4, 164.2 (Py); 112.0 (PyCN); 113.6, 115.3 (C(CN)₂); 127.7, 128.2, 129.0, 129.5, 129.8, 134.4 (Ph). *IR* (KBr, cm⁻¹): 2980, 2940, 2780 (CH); 2220 (CN); 1580, 1565, 1500 (CC). *EM* (m/z , %): 389 (M⁺+1, 25); 388 (M⁺+1, 26); 387 (M⁺, 100); 386 (M⁺-1, 9); 358 (7); 330 (4); 322 (40); 308 (13); 294 (18); 280 (8); 248 (3). *EM alta resolución*: C₂₁H₁₇N₅OS, calc: 387.11537, enc: 387.1164.

9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95c. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada c). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 2:1. Pf. 216-219 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 191) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.55-1.72 (3H, m, Hax-2,3,4); 1.85-1.91 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2.08-2.15 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2.29 (1H, ddd, $J \sim 10.5, 2.9, 1.5$ Hz, Hec-2); 2.82 (1H, ddd, $J \sim 13.4, 12.3, 3.1$ Hz, Hax-1); 3.05, 3.15 (2H, sistema AB, $J = 16$ Hz, H-6); 3.65 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 5.02-5.10 (1H, m \sim ddd, Hec-1); 7.19-7.22 (1H, m, Ph); 7.27-7.32 (1H, m, Ph); 7.46-7.58 (3H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.4 (OCH₂CH₃); 23.0, 24.1 (C-2,3); 29.0 (C-4); 32.7 (C-6); 36.1 (C-5); 45.6 (C-1); 59.2 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 86.0, 100.0, 154.3, 156.2, 163.7 (Py); 112.8 (PyCN); 114.0, 115.6 (C(CN)₂); 127.9, 129.1, 129.3, 129.4, 134.6 (Ph). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3030, 2990, 2960, 2920, 2860 (CH); 2220 (CN); 1590, 1575, 1550 (CC). *EM* (m/z , %): 384 (M⁺+1, 26); 383 (M⁺, 100); 382 (M⁺, 19); 368 (10); 355 (16); 354 (36); 329 (19); 290 (18). *EM alta resolución*: C₂₃H₂₁N₅O, calc: 383.17460, enc: 383.1738.

9-etoxi-7-fenil-2,4a,5,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95d.

Preparada mediante el procedimiento general, método A (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada d). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 2:1. Pf. 202-206 °C (EtOH). *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.46 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.15-2.41 (1H, m, Hec-2); 2.42-2.54 (1H, m, Hax-2); 3.03 (1H, td, *J* = 11.1, 3.9 Hz, Hax-1); 3.08, 3.19 (2H, sistema AB, *J* = 16.2 Hz, H-6); 4.34-4.38 (1H, m ~ c, H-4a); 4.48 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.10 (1H, m ~ dd, *J* ~ 13.0, 4.6 Hz, Hec-1); 6.01 (1H, dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, HC=); 6.43-6.50 (1H, m, HC=); 7.11-7.24 (1H, m, Ph); 7.27-7.32 (1H, m, Ph); 7.45-7.60 (3H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.3 (OCH₂CH₃); 24.6 (C-3); 34.3 (C-6); 39.4 (C-1); 58.4 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 86.1, 99.9, 153.9, 156.4, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.9, 115.4 (C(CN)₂); 121.1, 133.8 (HC=CH); 127.8, 128.1, 129.0, 129.5, 134.7 (Ph). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 2980, 2930, 2870 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1500 (CC). *EM* (*m/z*, %): 383 (M⁺+2, 2); 382 (M⁺+1, 16); 381 (M⁺, 57); 382 (M⁺-1, 23); 352 (17.7); 325 (7); 314 (7); 286 (11); 273 (9); 236 (5); 216 (4); 191 (3); 152 (10); 140 (8); 127 (6); 80 (100). *Análisis elemental*: C₂₃H₁₉N₅O (381.44), calc: C 72.42, H 5.02, N 18.36; enc: C 72.60, H 4.82, N 18.18.

3-(4-clorofenil)-9-etoxi-7-fenil-2,4a,5,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95e.

Preparada mediante el procedimiento general, método A (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada e). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:2. Pf. 249-252 °C (EtOH). (*Espetros*, pág. 192) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.47 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.59-2.69 (1H, m, Hec-2); 2.75-2.91 (1H, m, Hax-2); 3.10-3.22 (1H, m, Hax-1); 3.16, 3.24 (2H, sistema AB, *J* = 16.2 Hz, H-6); 4.50 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.51-4.54 (1H, m, H-4a); 5.27 (1H, ddd, *J* = 13.1, 5.2, 2.0 Hz, Hec-1); 6.26 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, H-4); 7.18-7.55 (9H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.3 (OCH₂CH₃); 27.0 (C-2); 34.2 (C-6); 36.5 (C-5); 39.6 (C-1); 58.6 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 86.1, 99.7, 153.5, 156.4, 163.8 (Py); 112.1 (PyCN); 113.9, 115.5 (C(CN)₂); 121.1, 133.8 (HC=C); 116.6, 126.8, 129.4, 134.6, 137.2, 143.2 (ClPh); 127.8, 128.1, 129.0, 129.5, 134.7 (PyPh). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 2995, 2985, 2920, 2780 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1545 (CC). *EM* (*m/z*, %): 493 (M⁺+2, 11); 492 (M⁺+1, 18); 491 (M⁺, 35); 490 (M⁺-1, 25); 462 (7); 426 (8); 396 (8); 273 (8); 236 (5); 218 (5); 205 (6); 190 (100); 128 (26). *Análisis elemental*: C₂₉H₂₂ClN₅O (491.98), calc: C 70.80, H 4.50, N 14.23; enc: C 70.65, H 4.82, N 14.07.

2,2- y 4,4-dimetil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-

5,5,8-tricarbonitrilo 95f y 110f. Preparada mediante el procedimiento general, método A (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada f). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 1:1, que condujo a una mezcla 3:2 de los compuestos 95f/110f que se resolvió mediante cristalización fraccionada en etanol. *EM* (*m/z*, %): 413 (M⁺+2, 5); 412

($M^+ + 1$, 30); 411 (M^+ , 100); 410 ($M^+ - 1$, 12); 382 (29); 368 (44); 346 (46); 314 (20); 301 (11); 273 (16); 248 (16); 236 (18); 205 (11); 191 (10); 179 (15); 152 (24). *Análisis elemental*: $C_{25}H_{25}N_5O$ (411.50), calc: C 72.97, H 6.12, N 17.02; enc: C 72.98, H 5.89, N 17.15.

2,2-dimetil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95f.

pf. 190-193 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 193) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.01 (3H, s, CCH_3); 1.06 (3H, s, CCH_3); 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.46-1.60 (1H, m, Hax-3); 1.69-1.78 (1H, m, Hec-3); 1.88-2.05 (1H, m, Hax-4); 2.10-2.18 (1H, m, Hec-4); 2.60 (1H, d, $J \sim 13.1$ Hz, Hax-1); 3.04, 3.18 (2H, sistema AB, $J = 15.6$ Hz, H-6); 3.63 (1H, dd, $J = 11.6$, 3.4 Hz, H-4a); 4.42 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.72 (1H, dd, $J = 13.1$, 2.5 Hz, Hec-1); 7.17-7.23 (1H, m, Ph); 7.27-7.31 (1H, m, Ph); 7.45-7.57 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.2 (OCH_2CH_3); 23.1 ($C(CH_3)_{ax}$); 25.8 (C-3); 28.6 ($C(CH_3)_{ec}$); 30.5 (C-2); 32.6 (C-4); 36.2 (C-6); 36.3 (C-5); 55.8 (C-1); 59.3 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 85.8, 99.8, 154.7, 156.2, 163.8 (Py); 112.8 (PyCN); 113.9, 115.6 ($C(CN)_2$); 128.0, 129.1, 129.3, 129.4, 134.6 (Ph). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 3000, 2960, 2850 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1550, 1500 (CC).

4,4-dimetil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 110f.

(*Espectros*, pág. 194) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.14 (3H, s, CCH_3); 1.38 (3H, s, CCH_3); 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.56-1.83 (4H, m, H-2,3); 2.83-2.93 (1H, m, Hax-1); 3.03, 3.20 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.73 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.07-5.16 (1H, m, Hec-1); 7.19-7.26 (1H, m, Ph); 7.29-7.32 (1H, m, Ph); 7.47-7.53 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.4 (OCH_2CH_3); 20.7 ($C(CH_3)_{ax}$); 21.1 (C-3); 28.7 ($C(CH_3)_{ec}$); 32.9 (C-4); 33.6 (C-6); 37.9 (C-5); 43.7 (C-3); 57.3 (C-1); 63.0 (OCH_2); 67.9 (C-4a); 85.4, 100.1, 154.4, 155.9, 164.1 (Py); 114.6 (PyCN); 115.2, 115.8 ($C(CN)_2$); 127.9, 128.2, 129.1, 129.3, 129.5, 134.6 (Ph).

9-etoxi-N-3-fenil-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-

tricarbonitrilo 95g. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada g). Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 2:1. Pf. 235-237 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 195) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.05 (3H, td, $J = 11.9$, 3.2 Hz, Hax-2); 3.08-3.13 (1H, m, Hax-4); 3.15, 3.26 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.30 (1H, ddd, $J = 13.0$, 11.9, 3.5 Hz, Hax-1); 3.75 (1H, ddd, $J = 12.0$, 5.5, 2.4 Hz, Hec-2); 3.95 (1H, dd, $J = 10.7$, 3.4 Hz, H-4a); 4.12 (1H, ddd, $J = 11.8$, 3.4, 2.0 Hz, Hec-4); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.91 (1H, dt, $J = 13.0$, 2.9 Hz, Hec-1); 6.97-7.03 (2H, m, NPh); 7.12-7.20 (1H, m, PyPh); 7.30-7.38 (2H+1H, m, NPh+PyPh); 7.49-7.53 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 34.0 (C-6); 43.7, 49.2 (C-2,4); 52.2 (C-1); 57.3 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 84.5, 100.2, 154.3, 156.6, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.4, 115.3 ($C(CN)_2$); 117.3, 121.7, 129.7, 149.8 (NPh); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.6; 134.4 (PyPh). *IR*

(KBr, cm^{-1}): 3050, 2980, 2920, 2860 (CH); 2220 (CN); 1600, 1580, 1570, 1495 (CC). *EM* (m/z , %): 461 ($M^+ + 1$, 9); 460 (M^+ , 26); 262 (5); 197 (4); 183 (5); 169 (5); 155 (6); 141 (7); 132 (100); 120 (10). *EM alta resolución*: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}$, calc: 460.20115, enc: 460.2003.

9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-[1,4]oxazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95h.

Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 2, pag. 38, entrada h). Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 . Pf. 198-200 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 196) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.10 (1H, ddd, $J = 13.5, 12.3, 3.9$ Hz, Hax-1); 3.07, 3.23 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.67 (1H, t, $J = 10.6$ Hz, Hax-4); 3.65-3.76 (2H, m, Hax-2+Hec-4); 4.13 (1H, dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, Hec-2); 4.40 (1H, dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.70 (1H, dd, $J = 13.5, 2.0$ Hz, Hec-1); 7.13-7.18 (1H, m, PyPh); 7.28-7.34 (1H, m, PyPh); 7.48-7.56 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 32.4 (C-5); 33.8 (C-6); 43.1 (C-1); 56.2 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 66.5 (C-2); 67.6 (C-4); 87.3, 100.0, 154.3, 156.6, 163.7 (Py); 111.9 (PyCN); 112.7, 115.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 127.9, 129.0, 129.4, 129.6, 134.2 (PyPh). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 2980, 2930, 2880 (CH); 2220 (CN); 1590, 1570, 1555, 1500 (CC). *EM* (m/z , %): 386 ($M^+ + 1$, 26); 385 (M^+ , 100); 384 (5); 356 (10); 328 (17); 300 (30); 273 (15); 262 (9); 248 (7); 236 (11); 152 (7). *EM alta resolución*: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$, calc: 385.15386, enc: 385.1450.

9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-[1,4]tiazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95i.

Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada i). Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 3:2 pf. 195-198 °C (EtOH/acetona). (*Espectros*, pág. 197) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.54 (1H, ddd, $\sim dt$, $J = 13.5, \sim 2.2$ Hz, Hec-2); 2.77-2.99 (3H, m, Hax-2,4+Hec-4); 3.05 (1H, d, $J = 16.3$ Hz, Hec-6); 3.13 (1H, dd, $J = 16.3, 1.0$ Hz, Hax-6); 3.35 (1H, ddd, $J = 13.8, 12.0, 2.5$ Hz, Hax-1); 4.29 (1H, ddd, $J = 9.6, 3.6, 1.0$ Hz, H-4a); 4.44 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.38 (1H, dt, $J = 13.8, 2.9$ Hz, Hec-1); 7.20-7.24 (1H, m, PyPh); 7.26-7.30 (1H, m, PyPh); 7.49-7.57 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 25.6 (C-2); 27.8 (C-6); 34.4 (C-5); 48.7 (C-1); 60.9 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 86.8, 99.8, 152.6, 156.8, 163.9 (Py); 112.8 (PyCN); 113.3, 115.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 127.9, 129.1, 129.4, 129.6; 134.3 (PyPh). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 2980, 2930, 2880 (CH); 2220 (CN); 1590, 1570, 1555, 1500 (CC). *EM* (m/z , %): 402 ($M^+ + 1$, 27); 401 (M^+ , 100); 386 (14); 343 (21); 330 (11); 329 (54); 328 (50); 315 (18); 302 (14); 301 (45); 300 (54); 274 (10); 248 (11). *EM alta resolución*: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$, calc: 401.13102, enc: 401.1304.

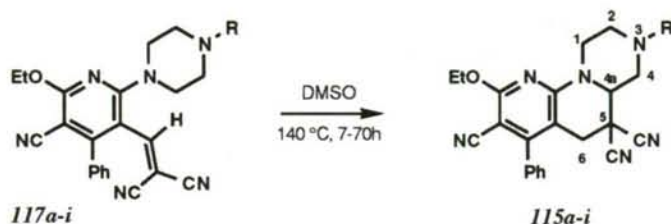
10-etoxi-8-fenil-1,2,3,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-a][1,8]naftiridin-6,6,9-tricarbonitrilo 95j.

Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada j). Para la cromatografía en columna se utilizó

CH₂Cl₂/hexano 3:2. Pf. 230-233 °C (EtOH/hexano). (*Espectros*, pág. 198) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.44 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.49-1.85, 2.14-2.85 (8H, m, H-2,3,4,5); 3.07 (2H, s, H-7); 3.17 (1H, ddd, *J* ~ 14.2, 8.8, 5.3 Hz, H_{ax}-1); 4.02 (1H, dd, *J* ~ 6.8, 3.5 Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.70 (1H, ddd, *J* ~ 14.2, 5.9, 4.9 Hz, H_{ec}-1); 7.19-7.22 (1H, m, Ph); 7.30-7.34 (1H, m, Ph); 7.45-7.55 (3H, m, Ph). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.4 (OCH₂CH₃); 25.6 (C-3,4); 27.0 (C-2); 30.6 (C-5); 31.4 (C-7); 33.0 (C-6); 48.7 (C-1); 61.5 (C-5a); 62.9 (OCH₂); 85.2, 98.3, 156.1, 158.5, 164.0 (Py); 113.9 (PyCN); 115.8 (C(CN)₂); 127.8, 128.2, 128.9, 129.5, 134.8 (Ph). IR (KBr, cm⁻¹): 3055, 2980, 2940, 2855 (CH); 2220 (CN); 1580, 1555, 1510 (CC). EM (*m/z*, %): 399 (M⁺+2, 4); 398 (M⁺+1, 27); 397 (M⁺, 100); 396 (M⁺, 13); 382 (4); 368 (19); 343 (6); 332 (7); 315 (7); 304 (6); 287 (4); 273 (6); 264 (7); 236 (14). EM alta resolución: C₂₄H₂₃N₅O, calc: 397.19025, enc: 397.1905.

2,5-eteno-10-etoxi-8-fenil-1,2,3,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-a][1,8]naftiridin-6,6,9-tricarbonitrilo 95k. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (ver tabla 3, discusión de los resultados, pág. 37, entrada *k*). Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:2. Pf. 188-190 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 199) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.45 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.51-2.05 (8H, m, H-3,4,13,14); 2.25-2.29 (2H, m, H-2,5); 2.92-3.14 (3H, m, H_{ax}-1, H-7); 3.93 (1H, s, H-5a); 4.47 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.29 (1H, dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, H_{ec}-1); 7.19-7.23 (1H, m, Ph); 7.30-7.33 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.2 (OCH₂CH₃); 21.5, 23.0 (C-3,13); 26.2, 27.0 (C-4,14); 30.4 (C-2); 31.1 (C-7); 34.6 (C-6); 36.1 (C-5); 54.6 (C-1); 63.0 (OCH₂); 64.0 (C-5a); 85.2, 99.5, 154.2, 156.1, 163.8 (Py); 113.8 (PyCN); 114.1, 115.9 (C(CN)₂); 128.1, 128.2, 129.0, 129.4, 134.7 (Ph). IR (KBr, cm⁻¹): 2930, 2900, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1565, 1545, 1490 (CC). Análisis elemental: C₂₆H₂₅N₅O (423.52); calc: C 73.74, H 5.95, N 16.54; enc: C 73.69, H 6.13, N 16.40.

4.4.3. Preparación de los pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridino derivados *115a-i* y *120* por isomerización térmica de 2-pirazino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas *117a-i* y *119b*.



9-etoxi-7-fenil-N-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo *115a*. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de *117a* en DMSO durante 7 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/EtOH 100:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.05 g (50 %) de un sólido incoloro. Pf. 202-204 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 200) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.44 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.25 (1H, m~td, *J* = ~11.0, ~3.0 Hz, H_{ax}-2); 2.30 (1H, dd~t, *J* = 10.9 Hz, H_{ax}-4); 2.44 (3H, s, NCH₃); 2.94-3.00 (1H, m, H_{ec}-2); 3.08 (1H, m~td, *J* = ~11.0, ~3.4 Hz, H_{ax}-1); 3.10, 3.20 (2H, sistema AB, *J* = 16.0 Hz, H-6); 3.35 (1H, ddd, *J* = 11.0, 3.4, 1.8 Hz, H_{ec}-4); 3.77 (1H, dd, *J* = 10.8, 3.4 Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.82 (1H, m~ddd, H_{ec}-1); 7.15-7.18 (1H, m, PyPh); 7.27-7.32 (1H, m, PyPh); 7.47-7.52 (3H, m, PyPh). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.3 (OCH₂CH₃); 33.8 (C-6); 34.1 (C-5); 43.9 (C-2); 45.8 (NCH₃); 53.7 (C-4); 56.9 (C-4a); 57.0 (C-1); 63.2 (OCH₂); 86.8, 100.2, 154.3, 156.4, 163.7 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 (C(CN)₂); 127.8, 128.0, 129.0, 129.4, 129.5; 134.4 (PyPh). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3050, 2980, 2940, 2850, 2810 (CH); 2220 (CN); 1590, 1570, 1555, 1500 (CC). *EM* (*m/z*, %): 399 (M⁺+1, 6); 398 (M⁺, 23); 370 (3); 342 (5); 341 (13); 328 (6); 326 (5); 313 (4); 301 (5); 300 (8); 273 (4); 262 (5); 248 (4); 262 (5); 248 (4); 70 (100). *EM alta resolución*: C₂₃H₂₂N₆O, calc: 398.18550, enc: 398.1850.

N-3-bencil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo *115b*. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de *117b* en DMSO durante 13 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.045 g (45 %) de un sólido incoloro. Pf. 176-178 °C (EtOH/hexano 1:2). (*Espectros*, pág. 201) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.23 (1H, td, *J* = ~12.5, ~3.3 Hz, H_{ax}-2); 2.41 (1H, t, *J* = 10.9 Hz, H_{ax}-4); 2.97-3.08 (2H, m, H_{ax}-1+H_{ec}-2); 3.08, 3.21 (2H, sistema AB, *J* = 16.0 Hz, H-6); 3.43 (1H, ddd, *J* = 10.9, 3.4, 1.9 Hz, H_{ec}-4); 3.56, 3.75 (1H, sistema AB, *J* = 12.9 Hz, NCH₂Ph); 3.80 (1H, dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.75-4.83 (1H, m~ddd, H_{ec}-1); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.26-7.36

(5H+1H, m, Bn+PyPh); 7.40-7.60 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 34.0 (C-6); 34.2 (C-5); 44.1 (C-2); 51.2 (C-4); 55.5 (C-1); 57.3 (C-4a); 62.5 (CH_2Ph); 63.2 (OCH_2); 86.7, 100.1, 154.4, 156.4, 163.7 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 128.6, 136.7 (Bn); 127.7, 128.0, 129.0, 129.4, 129.5; 134.4 (PyPh). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3060, 3000, 2980, 2940, 2820, 2780 (CH); 2220 (CN); 1590, 1570, 1555, 1495 (CC). *EM (m/z , %)*: 475 ($\text{M}^+ + 1$, 4); 474 (M^+ , 13); 397 (3); 383 (5); 356 (3); 340 (28); 328 (5); 244 (10); 243 (61); 201 (18); 146 (100); 91 (83). *EM alta resolución*: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$, calc: 474.21680, enc: 474.2085.

9-etoxi-7-fenil-N-3-{2-(trifluorometil)fenetil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115c. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de 117c en DMSO durante 6 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 4:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.040 g (40 %) de un sólido incoloro de pf. 218-220 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 202) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.36 (1H, td, $J = 11.5$, 2.9 Hz, Hax-2); 2.46 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, Hax-4); 2.73-2.82 (2H, m, CH_2Ph); 3.00-3.20 (4H, m, Hax-1+Hec-2+NCH₂); 3.07, 3.23 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.42-3.47 (1H, m~ddd, Hec-4); 3.79 (1H, dd, $J = 10.9$, 2.9 Hz, H-4a); ; 4.46 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.82-4.88 (1H, m ~ ddd, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.30-7.40 (1H+2H, m, PyPh+CF₃Ph); 7.50-7.60 (3H+1H, m, PyPh+CF₃Ph); 7.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, CF₃Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 34.0 (C-6); 34.1 (C-5); 44.0 (C-2); 51.4 (C-4); 55.4 (C-1); 57.2 (C-4a); 59.3 (NCH₂); 63.2 (OCH_2); 87.0, 100.1, 154.3, 156.5, 163.8 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 122.4, 126.2, 126.3, 126.6, 126.8, 128.5, 131.5, 131.9, 138.0 (CF₃Ph); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.6; 134.5 (PyPh). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2990, 2950 (CH); 2220 (CN); 1590, 1570, 1500 (CC). *EM (m/z , %)*: 556 (M^+ , 0.3); 398 (28); 397 (100); 369 (5); 344 (7); 299 (1). *EM alta resolución*: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, calc: 556.21983, enc: 556.2194.

9-etoxi-7-fenil-N-3-(o-tolil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115d. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de 117d en DMSO durante 30 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 2:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.08 g (80 %) de un sólido incoloro. Pf. 179-182 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 203) *RMN de ^1H (CDCl_3)*: 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.37 (3H, s, PhCH_3); 2.97 (1H, td, $J = \sim 10.5$, 3.0 Hz, Hax-2); 3.05 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, Hax-4); 3.19, 3.25 (2H, sistema AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3.18-3.30 (2H, m, Hax-1+Hec-2); 3.64-3.70 (1H, m, Hec-4); 3.93 (1H, dd, $J = 10.6$, 3.4 Hz, H-4a); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.90-4.98 (1H, m, Hec-1); 7.08-7.18 (2H, m, MePh); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.23-7.30 (2H, m, MePh); 7.32-7.36 (1H, m, PyPh); 7.49-7.58 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl_3)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 17.7 (PhCH_3); 33.9

(C-5,6); 44.7 (C-2); 51.1 (C-4); 54.4 (C-1); 57.9 (C-4a); 63.2 (OCH₂); 87.1, 100.2, 154.5, 156.5, 163.7 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 (C(CN)₂); 119.3, 124.7, 127.0, 131.4, 132.7, 149.7 (MePh); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.6; 134.5 (PyPh). IR (KBr, cm⁻¹): 3050, 2970, 2950, 2900, 2850 (CH); 2220 (CN); 1585, 1570, 1560, 1490 (CC). EM (m/z, %): 475 (M⁺+1, 7); 474 (M⁺, 20); 340 (4); 326 (4); 300 (5); 261 (6); 158 (3); 147 (23); 146 (100); 134 (14); 118 (36). EM alta resolución: C₂₉H₂₆N₆O, calc: 474.21680, enc: 474.2053.

9-etoxi-7-fenil-N-3-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115e. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de 117e en DMSO durante 22 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 4:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.07 g (70 %) de un sólido incoloro. Pf. 214-218 °C (EtOH). (Espectros, pág. 204) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 2.99 (1H, td, J = 11.9, 3.3 Hz, Hax-2); 3.05 (1H, t, J = 9.7 Hz, Hax-4); 3.14, 3.25 (2H, sistema AB, J = 16.0 Hz, H-6); 3.19-3.30 (1H, m~td, J = ~12.9, 3.4 Hz, Hax-1); 3.57-3.63 (1H, m~ddd, Hec-2); 3.90-3.96 (1H, m~dd, J = ~9.7, 3.5 Hz, H-4a); 3.94-4.01 (1H, m~ddd, Hec-4); 4.50 (2H, c, J = 7.1 Hz, OCH₂); 4.90-4.98 (1H, m~ddd, Hec-1); 6.95-7.08 (4H, m, FPh); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.32-7.36 (1H, m, PyPh); 7.49-7.58 (3H, m, PyPh). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.3 (OCH₂CH₃); 33.9 (C-5,6); 43.9 (C-2); 50.2 (C-4); 53.3 (C-1); 57.4 (C-4a); 63.2 (OCH₂); 87.1, 100.2, 154.2, 156.6, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.3, 115.2 (C(CN)₂); 116.1 (d, J = 21.9 Hz, FCorto), 119.5 (d, J = 7.9 Hz, FCmeta), 146.5 (FCpara), 158 (d, J = 241 Hz, FCipso); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.7; 134.3 (PyPh). IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1560, 1510 (CC). EM (m/z, %): 479 (M⁺+1, 9); 478 (M⁺, 29); 449 (5); 441 (4); 328 (7); 300 (8); 262 (6); 150 (100); 122 (22). EM alta resolución: C₂₈H₂₃FN₆O, calc: 478.19172, enc: 478.1910.

N-3-(4-clorofenil)-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115f. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de 117f en DMSO durante 14 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 5:4 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.07 g (70 %) de un sólido incoloro. Pf. 208-210 °C (EtOH). (Espectros, pág. 205) RMN de ¹H (CDCl₃): 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 3.05 (1H, td, J = 11.9, 3.3 Hz, Hax-2); 3.13 (1H, m~dd, Hax-4); 3.16, 3.28 (2H, sistema AB, J = 16.0 Hz, H-6); 3.24-3.35 (1H, m~td, Hax-1); 3.92 (1H, dd, J = 10.5, 3.4 Hz, H-4a); 3.55-3.63 (1H, m~dc, Hec-2); 4.06 (1H, ddd, J = 11.7, 3.4, 2.0 Hz, Hec-4); 4.50 (2H, c, J = 7.1 Hz, OCH₂); 4.88-4.93 (1H, m~dt, Hec-1); 6.94, 7.21 (4H, sistema AB, J = 8.9 Hz, ClPh); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.27-7.33 (1H, m, PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh). RMN de ¹³C (CDCl₃): 14.3 (OCH₂CH₃); 33.9 (C-5,6); 43.6 (C-2); 49.2 (C-4); 52.0 (C-1); 57.2 (C-4a); 63.2 (OCH₂); 87.9, 100.2, 154.2, 156.7, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.3, 115.2 (C(CN)₂); 118.5, 126.8, 129.1,

148.4 (CIPh); 127.8, 128.0, 129.5, 129.7, 134.4 (PyPh). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2990, 2920, 2860, 2740 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1555, 1500 (CC). EM (m/z , %): 496 ($M^+ + 2$, 15); 495 ($M^+ + 1$, 14); 494 (M^+ , 37); 431 (4); 341 (14); 300 (22); 262 (12); 160 (100); 138 (29). EM alta resolución: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$, calc: 494.16227, enc: 494.1630.

9-etoxi-7-fenil-N-3-(4-nitrofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115g. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de **117g** en DMSO durante 36 h. Para la cromatografía en columna se utilizó AcOEt/hexano 1:3 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.09 g (90 %) de un sólido amarillo. Pf. 238-240 °C (EtOH). RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.17, 3.27 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.43 (1H, td, $J = 12.7$, 3.3 Hz, Hax-2); 3.53-3.69 (2H, m, Hax-1,4); 3.94-4.02 (1H, m, Hec-4); 4.04 (1H, dd, $J = 10.2$, 3.3 Hz, H-4a); 4.33 (1H, dd, $J = 12.7$, 2.6 Hz, Hec-2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.70-4.78 (1H, m-dt, Hec-1); 6.90, 8.17 (4H, sistema AB, $J = 9.3$ Hz, NO_2Ph); 7.17-7.22 (1H, m, PyPh); 7.32-7.40 (1H, m, PyPh); 7.45-7.60 (3H, m, PyPh). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.6 (C-6); 34.1 (C-5); 42.2 (C-2); 46.9 (C-4); 48.4 (C-1); 57.4 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 88.0, 99.9, 154.2, 156.7, 163.7 (Py); 112.0 (PyCN); 113.2, 115.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 113.3, 126.1, 139.9, 153.2 (NO_2Ph); 127.7, 128.1, 129.6, 129.8, 134.2 (PyPh). IR (KBr, cm^{-1}): 3080, 2980, 2860 (CH); 2220 (CN); 1600, 1580, 1570, 1520, 1500 (CC). EM (m/z , %): 506 ($M^+ + 1$, 16); 505 (M^+ , 48); 490 (4); 476 (5); 475 (7); 385 (4); 341 (13); 328 (33); 300 (42); 273 (7); 262 (16); 178 (100); 177 (56); 161 (46). Análisis elemental: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$ (505.53); calc: C 66.52, H 4.58, N 19.39; enc: C 66.37, H 4.55, N 19.60.

9-etoxi-7-fenil-N-3-(piridin-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115h. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de **117h** en DMSO durante 60 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.05 g (50 %) de un sólido incoloro. Pf. 259-260 °C (EtOH/acetona). (Espectros, pág. 206) RMN de ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.13, 3.24 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.23-3.44 (3H, m, Hax-1,2,4); 3.92 (1H, dd, $J = 10.3$, 3.5 Hz, H-4a); 4.18-4.23 (1H, m, Hec-2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.77-4.83 (1H, m, Hec-4); 4.93 (1H, ddd, $J = 12.9$, 3.4, 1.4 Hz, Hec-1); 6.72-6.77 (2H, m, HPy-3,5); 7.15-7.19 (1H, m, PyPh); 7.30-7.35 (1H, m, PyPh); 7.48-7.52 (3H, m, PyPh); 7.50-7.60 (1H, m, HPy-4); 8.23-8.26 (1H, m, HPy-6). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.8 (C-5); 34.2 (C-6); 42.7 (C-2); 45.2 (C-4); 46.5 (C-1); 57.1 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 87.0, 100.1, 154.2, 156.6, 163.8 (PyPh); 112.2 (PyCN); 113.3, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 107.5, 114.8, 138.1, 148.2, 157.9 (Py); 127.8, 128.1, 129.1, 129.5, 129.7, 134.4 (Ph). IR (KBr, cm^{-1}): 3050, 3000; 2980, 2930, 2900, 2850 (CH); 2220 (CN); 1590, 1580, 1570, 1550 (CC). EM (m/z , %): 462 ($M^+ + 1$, 8); 461 (M^+ ,

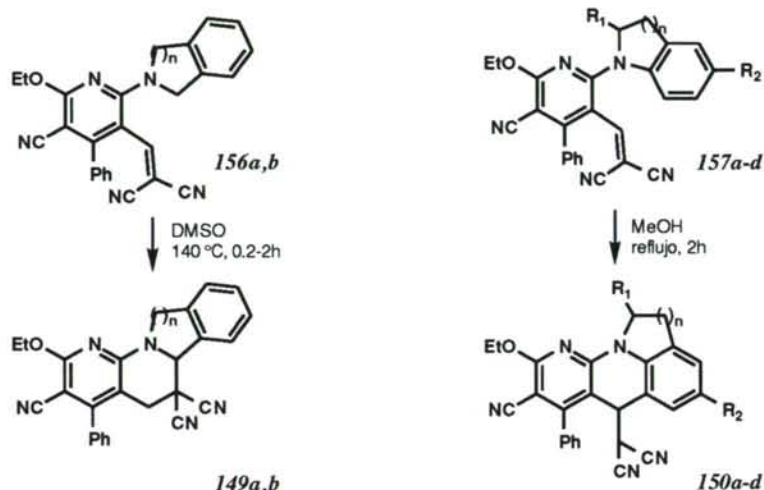
20); 435 (22); 434 (50); 405 (5); 397 (9); 396 (26); 367 (18); 107 (100). *Análisis elemental*: $C_{27}H_{23}N_7O$ (461.52); calc: C 70.27, H 5.02, N 21.24; enc: C 70.06, H 4.98, N 21.33.

9-etoxi-7-fenil-N-3-[1,3]pirazino-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115i. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de **117i** en DMSO durante 14 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 5:4 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.05 g (50 %) de un sólido incoloro. Pf. >270 °C descomp. (EtOH/acetona 1:1). (*Espectros*, pág. 207) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.12, 3.24 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.22-3.40 (2H, m, Hax-1,2); 3.41 (1H, dd, $J = 13.2, 10.5$ Hz, Hax-4); 3.85 (1H, dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, H-4a); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.69-4.89 (2H, m, Hec-2,4); 5.31 (1H, ddd, $J = 13.2, 3.6, 1.5$ Hz, Hec-1); 6.64 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, Hpir-5); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.27-7.33 (1H, m, PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh); 8.39 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, Hpir-4,6). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 33.8 (C-5); 34.1 (C-6); 43.2 (C-2,4); 45.1 (C-1); 57.1 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 86.9, 100.1, 154.3, 156.5, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.2, 115.3 ($C(CN)_2$); 111.5, 158.0, 161.1 (Pir); 127.7, 128.1, 129.1, 129.5, 129.6, 134.4 (PyPh). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 2980, 2900, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1550 (CC). *EM (m/z, %)*: 463 ($M^+ + 1$, 4); 462 (M^+ , 16); 461 ($M^+ - 1$, 13); 460 ($M^+ - 2$, 40); 436 (10); 435 (33); 434 (14); 397 (27); 367 (8); 353 (55); 108 (100). *EM alta resolución*: $C_{26}H_{22}N_8O$, calc: 462.19165, enc: 462.1902.

3,11-difenil-5,13-dietoxi-trans-8a,16a-dimetil-1,2,8,8a,10,16,16a-octahidro-1H-pirazino[1,2-a:4,5-a']bis[1,8]naftiridin-1,1,4,9,9,12-hexacarbonitrilo 120.

Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución de **118b** en DMSO durante 50 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.08 g (80 %) de un sólido incoloro. Pf. >270 °C descomp. (EtOH/acetona 1:1). (*Espectros*, pág. 208) *RMN de 1H ($CDCl_3$)*: 1.47 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.57 (6H, s, $NCCH_3$); 3.22 (4H, s, H-2,10); 4.07, 5.00 (4H, sistema AB, $J = 14.2$ Hz, H-8,16); 4.50 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.21-7.24 (1H, m, PyPh); 7.36-7.40 (1H, m, PyPh); 7.53-7.64 (6H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)*: 14.3 (OCH_2CH_3); 17.8 [$C(CH_3)$]; 31.4 (C-2,10); 37.9 (C-1,9); 47.2 (C-8,16); 59.3 (C-8a,16a); 63.8 (OCH_2); 89.2, 100.3, 152.6, 159.3, 163.8 (Py); 113.1 (PyCN); 113.2, 114.6 [$C(CN)_2$]; 127.6, 128.1, 129.3, 129.7, 130.0, 134.1 (Ph). *IR (KBr, cm^{-1})*: 3050, 3000, 2980, 2930, 2870 (CH); 2220 (CN); 1580, 1565 (CC). *EM (m/z, %)*: 710 (M^+ , 21); 340 (14); 329 (100); 314 (24); 301 (31); 287 (32); 273 (22); 262 (42); 236 (24); 217 (22); 207 (23); 191 (21); 180 (34); 179 (30); 152 (36). *Análisis elemental*: $C_{42}H_{34}N_{10}O_2$ (710.5); calc: C 70.97, H 4.82, N 19.71; enc: C 70.93, H 4.58, N 19.89.

4.4.4. Preparación de compuestos heterotetracíclicos por isomerización térmica de 2-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas 149a,b y 150a-d.



10-etoxi-8-fenil-1,5b,6,7-tetrahidroindolo[2,1-a][1,8]naftiridin-6,6,9-tricarbonitrilo 149a.

Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución del compuesto **156a** en DMSO durante 12 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 2:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.70 g (70 %) de un sólido incoloro. Pf. 245-248 °C (EtOH). (Espectros, pág. 209) RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.27, 3.35 (2H, sistema AB, $J = 16.3$ Hz, H-7); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.00 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, Hax-1); 5.14 (1H, dd, $J = 15.3, 2.5$ Hz, Hec-1); 5.23 (1H, sa, H-5b); 7.03-7.13 (1H, m, PyPh); 7.18-7.22 (1H, m, PyPh); 7.22-7.38 (3H+3H, m, PyPh+NCH₂Ph); 7.82-7.86 (1H, m, NCH₂Ph). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 33.9 (C-6); 36.0 (C-7); 54.1 (C-1); 63.2 (OCH_2); 66.5 (C-5b); 86.2, 99.7, 152.9, 156.1, 164.6 (Py); 111.5 (PyCN); 114.2, 115.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 123.3, 127.9, 129.0, 129.5, 133.3, 137.3 (NCH₂Ph); 128.5, 128.6, 129.5, 129.7, 130.5, 134.6 (PyPh). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2980, 2870 (CH); 2220 (CN); 1595, 1585, 1575, 1550 (CC). EM (m/z , %): 417 (M^+ , 75); 416 (M^+-1 , 70); 388 (31); 360 (13); 352 (100); 323 (50); 322 (13); 279 (7); 189 (8); 152 (12); 117 (31). Análisis elemental: $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ (417.47); calc: C 74.80, H 4.59, N 16.78; enc: C 74.90 H 4.69, N 16.80.

11-etoxi-9-fenil-2,6b,7,7b-tetrahidro-1H-isoquino[2,1-a][1,8]naftiridin-7,7,10-tricarbonitrilo 149b.

Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a 140 °C una disolución del compuesto **156b** en DMSO durante 0.5 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 1:2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.95 g (95 %) de un sólido incoloro. Pf. 258-260 °C (EtOH). (Espectros, pág. 210) RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.82 (1H, dt, $J = 15.5, 2.3$ Hz, Hec-2); 3.11 (1H, td, $J =$

12.5, 2.3 Hz, H_{ax}-1); 3.21, 3.37 (2H, sistema AB, $J = 16.6$ Hz, H-8); 3.33 (1H, ddd, $J = 15.5, 12.5, 4.4$ Hz, H_{ax}-2); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.95 (1H, s, H-6b); 5.19 (1H, ddd, $J = 12.5, 4.4, 2.3$ Hz, H_{ec}-1); 7.20-7.60 (5H+4H, m, PyPh+NCH₂Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl₃)*: 14.4 (OCH₂CH₃); 29.2 (C-2); 36.5 (C-8); 38.5 (C-7); 41.3 (C-1); 62.0 (C-6b); 63.1 (OCH₂); 86.2, 100.1, 154.1, 156.4, 163.8 (Py); 113.0 (PyCN); 114.4, 115.0 (C(CN)₂); 126.9, 127.7, 128.2, 129.0, 129.5, 137.6 (NCH₂Ph); 128.2, 128.7, 129.3, 129.4, 129.6, 134.6 (PyPh). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3050, 2905, 2875 (CH); 2220 (CN); 1585, 1570, 1550 (CC). *EM (m/z, %)*: 431 (M⁺, 96). *Análisis elemental*: C₂₇H₂₁N₅O (431.50); calc: C 75.16, H 4.90, N 16.23; enc: C 75.31, H 5.13, N 16.34.

6-(1,1-dicianometil)-9-etoxi-7-fenil-2,6-dihidro-1H-indolo[1,8,7-a,b][1,8]naftiridin-8-carbonitrilo 150a.

Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a reflujo una disolución del compuesto 157a en MeOH durante 2 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.75 g (75 %) de un sólido incoloro. *Pf.* >200 °C descomp (EtOH). (*Espectros, pág. 211*) *RMN de ^1H (CDCl₃)*: 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 3.33-3.42 (2H, m, H-2); 3.42 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, HC(CN)₂); 4.20-4.36 (2H, m, H-1); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.80 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-6); 7.04-7.07 (1H, m, NPh); 7.19-7.29 (2H+1H, m, PyPh+NPh); 7.48-7.67 (3H+1H, m, PyPh+NPh). *RMN de ^{13}C (CDCl₃)*: 14.4 (OCH₂CH₃); 28.2 (C-2); 30.8 (C(CN)₂); 40.4 (C-6); 47.2 (C-1); 63.1 (OCH₂); 87.9, 102.0, 152.6, 156.4, 164.6 (Py); 110.9, 111.3, 115.4 (CN); 112.3, 124.2, 125.9, 126.3, 127.3, 141.8 (NPh); 128.9, 129.8, 129.9, 130.1, 134.2 (PyPh). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3060, 2980, 2900 (CH); 2220 (CN); 1635, 1605, 1545 (CC). *EM (m/z, %)*: 417 (M⁺, 7); 416 (M⁺-1, 6); 417 (M⁺-2, 22); 417 (M⁺-3, 10); 386 (11); 354 (14); 353 (65); 352 (100); 324 (80); 322 (27); 295 (25); 66 (40). *Análisis elemental*: C₂₆H₁₉N₅O (417.47); calc: C 74.80, H 4.59, N 16.78; enc: C 74.65 H 4.71, N 16.88.

7-(1,1-dicianometil)-10-etoxi-8-fenil-1,2,3,7-tetrahydroquino[1,9,8-a,b][1,8]naftiridin-9-carbonitrilo 150b.

Preparada mediante el procedimiento general, método C. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 2:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.56 g (93 %) de un sólido incoloro. *Pf.* >200 °C descomp (EtOH). (*Espectros, pág. 213*) *RMN de ^1H (CDCl₃)*: 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.95-2.25 (2H, m, H-3); 2.78-3.02 (2H, m, H-2); 3.32 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, HC(CN)₂); 4.00 (1H, ddd, $J = 13.2, 11.2, 3.9$ Hz, H_{ax}-1); 4.20 (1H, dtd, $J = 13.2, 4.2, 1.5$ Hz, H_{ec}-1); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.54 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7); 6.95-7.01 (1H, m, NPh); 7.10-7.18 (1H+2H, m, NPh+PyPh); 7.41-7.56 (1H+3H, m, NPh+PyPh). *RMN de ^{13}C (CDCl₃)*: 14.4 (OCH₂CH₃); 21.0 (C-2); 27.4 (C-3); 29.7 (C(CN)₂); 40.5 (C-7); 44.3 (C-1); 63.4 (OCH₂); 88.5, 101.6, 156.3, 163.7 (Py); 111.2, 115.4 (CN); 116.9, 122.9, 126.1, 127.2, 127.7, 135.7 (NPh); 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.6 (PyPh). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3080,

2995, 2960, 2900 (CH); 2220 (CN); 1610, 1580, 1570, 1550 (CC). *EM* (*m/z*, %): 431 (M^+ , 1); 430 (M^+-1 , 1); 429 (M^+-2 , 21); 428 (M^+-3 , 10); 400 (8); 366 (100); 339 (14); 338 (57); 322 (15). *Análisis elemental*: $C_{27}H_{21}N_5O$ (431.50); calc: C 75.16, H 4.90, N 16.23; enc: C 75.01, H 5.05, N 16.17.

6-(1,1-dicianometil)-9-etoxi-7-fenil-1-metil-2,6-dihidro-1H-indolo[1,8,7-a,b][1,8]naftiridin-8-carbonitrilo 150c. Preparada mediante el procedimiento general, método B, calentando a reflujo una disolución del compuesto **157c** en MeOH durante 2 h. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.70 g (70 %) de un sólido incoloro. Pf. >200 °C descomp (EtOH). (*Espectros*, pág. 214) *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.66 (3H, d, $J = 4.7$ Hz, $NCHCH_3$); 3.00 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz, Hax-2); 3.39 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, $HC(CN)_2$); 3.58 (1H, dd, $J = 16.6, 9.7$ Hz, Hec-2); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.74 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-6); 4.85-4.89 (1H, m, H-1); 7.05-7.10 (1H, m, NPh); 7.18-7.28 (2H+1H, m, PyPh+NPh); 7.48-7.67 (3H+1H, m, PyPh+NPh). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.4 (OCH_2CH_3); 20.6 ($NCHCH_3$); 30.7 ($HC(CN)_2$); 37.0 (C-2); 40.3 (C-6); 56.1 (C-1); 63.3 (OCH_2); 87.7, 102.0, 152.1, 156.4, 164.4 (Py); 111.0, 111.3, 115.4 (CN); 112.2, 124.3, 125.9, 126.3, 127.3, 141.3 (NPh); 128.8, 129.7, 129.8, 130.1, 134.2 (PyPh). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3080, 2960, 2900 (CH); 2220 (CN); 1665, 1605, 565, 1540, 1505 (CC). *EM* (*m/z*, %): 431 (M^+ , 7); 430 (M^+-1 , 6); 429 (M^+-2 , 20); 428 (M^+-3 , 9); 400 (9); 366 (100); 338 (53); 322 (28); 291 (11). *Análisis elemental*: $C_{27}H_{21}N_5O$ (431.50); calc: C 75.16, H 4.90, N 16.23; enc: C 75.37, H 4.78, N 16.44.

7-(1,1-dicianometil)-10-etoxi-8-fenil-5-fluoro-1-metil-1,2,3,7-tetrahydroquino[1,9,8-a,b][1,8]naftiridin-9-carbonitrilo 150d. Preparada mediante el procedimiento general, método C. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 1:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 0.56 g (93 %) de un sólido incoloro. Pf. >200 °C descomp (EtOH). *EM* (*m/z*, %): 461 (M^+-2 , 20). *Análisis elemental*: $C_{28}H_{22}FN_5O$ (463.51); calc: C 72.56, H 4.78, N 15.11; enc: C 72.69, H 4.84, N 14.95.

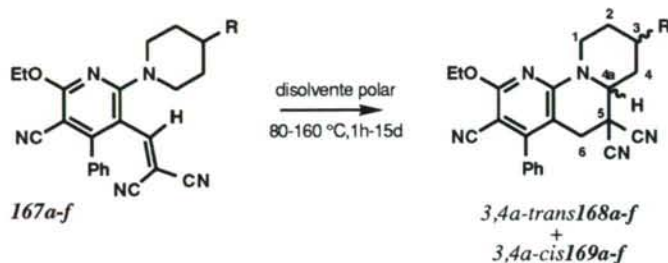
diastereoisómero mayoritario: (*Espectros*, pág. 215) *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.39 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $NHCCCH_3$); 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.97-2.05 (2H, m, H-3); 2.76-2.85 (2H, m, Hec-2); 3.00-3.13 (1H, m, Hax-2); 3.37 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, $HC(CN)_2$); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.61 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-7); 5.53-5.65 (1H, m, H-1); 6.90-7.65 (8H, m, FPh+PyPh). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.4 (OCH_2CH_3); 17.6 ($NHCCCH_3$); 23.4 (C-2); 26.5 (C-3); 29.6 ($HC(CN)_2$); 40.5 (C-7); 45.9 (C-1); 63.5 (OCH_2); 88.6, 100.9, 151.7, 156.7, 163.7 (Py); 110.8, 115.3 (CN); 113.9 (d, $J = 22.6$ Hz, FCorto); 117.0 (d, $J = 21.0$ Hz, FCorto); 119.0 (d, $J = 7.4$ Hz, FCmeta); 158.1 (d, $J = 245.0$ Hz, FCipso); 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.6 (PyPh).

diastereoisómero minoritario: RMN de ^1H (CDCl_3): 1.33 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, NHCCCH_3); 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.00-2.18 (2H, m, H-3); 2.16-2.85 (2H, m, Hec-2); 3.10-3.22 (1H, m, Hax-2); 3.32 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.60 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, H-7); 5.10-5.20 (1H, m, H-1); 6.90-7.65 (8H, m, FPh+PyPh). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.5 (OCH_2CH_3); 16.3 (NHCCCH_3); 22.9 (C-2); 26.2 (C-3); 31.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 40.7 (C-7); 47.7 (C-1); 63.4 (OCH_2); 88.3, 100.2, 150.8, 156.3, 163.7 (Py); 110.9, 115.3 (CN); 114.0 (d, $J = 23.8$ Hz, FCorto); 117.0 (d, $J = 5.8$ Hz, FCmeta); 117.3 (d, $J = 22.0$ Hz, FCorto); 158.2 (d, $J = 244.0$ Hz, FCipso). IR (KBr, cm^{-1}): 3050, 2975, 2930, 2900 (CH); 2220 (CN); 1570, 1500 (CC).

8-ciano-6-(1,1-dicianoetil)-9-etoxi-7-fenil-2,6-dihidro-1H-indolo[1,8,7-a,b][1,8]naftiridina

158a Una disolución de **150a** (0.1 g, 0.24 mmol), K_2CO_3 (0.07 g, 0.48 mmol) y Me_2SO_4 (0.04 mL, 0.48 mmol) en acetona (10 mL) se refluxe durante 0.5 h. Se deja enfriar y el crudo de reacción se vierte sobre una disolución saturada de NaCl (50 mL) y se extrae con AcOEt (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó de EtOH, para obtener 0.077 g (75 %) de **158a** como un sólido incoloro de pf. 200 °C (descomp). (Espectros, pág. 216) RMN de ^1H (CDCl_3): 1.36 (3H, s, $\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_3$); 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.36-3.46 (m, 2H, H-2); 4.27-4.33 (2H, m, H-1); 4.58 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.75 (s, 1H, H-6); 7.06-7.15 (2H, m, Ph); 7.22-7.32 (2H, m, Ph); 7.47-7.64 (3H, m, Ph); 7.70-7.73 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 22.2 [$\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_3$]; 28.3 (C-2); 39.4 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 45.2 (C-6); 47.0 (C-1); 63.4 (OCH_2); 88.2, 99.8, 153.5, 157.5, 164.6 (Py); 112.4 (PyCN); 115.0, 115.8 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 115.4, 124.0, 125.6, 126.5, 128.2, 129.0, 129.1, 129.7, 129.8, 131.7, 134.6, 142.5 (Ph). IR (KBr, cm^{-1}): 3055, 2980, 2925, 2900 (CH); 2220 (CN); 1630, 1600, 1580, 1560, 1390 cm^{-1} (CC). EM (m/z , %): 352 ($\text{M}^+ - \text{CCH}_3(\text{CN})_2$, 81); 338 (11); 325 (23); 324 (100); 294 (30); 241 (8). Análisis elemental: $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ (431.50); calc: C 75.16, H 4.90, N 16.23; enc: C 74.91, H 5.11, N 16.19.

4.4.5. Preparación de piperidino[1,2-*a*][1,8]naftiridinas por isomerización térmica de 2-piperidino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas **167a-f**.



9-etoxi-7-fenil-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo **168/169a.** Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B. Para la cromatografía en columna se utilizó $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 2:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 60-97 mg (60-97 %, ver tablas 6 y 7, discusión de los resultados, pág. 62) de la mezcla de diastereoisómeros, como un sólido incoloro. La resolución de la mezcla se consiguió mediante HPLC en fase reversa (μ -Bondapack C-18 (300 x 7.8 mm)), utilizando una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 1:1 como eluyente. *EM* (*m/z*, %): 398 ($\text{M}^+ + 1$, 16); 397 (M^+ , 61); 396 ($\text{M}^+ - 1$, 5); 368 (10); 332 (10); 304 (5); 276 (4); 236 (2); 149 (3). *EM alta resolución*: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$, calc: 397.19025, enc: 397.1895.

(\pm) **trans-3,4a-dihidro 168a**: pf. 175-176 °C (MeOH/hexano). (*Espectros*, pág. 217) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.17 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, HCCCH_3); 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.58-1.67 (2H, m, Hax-2,4); 1.87-2.06 (2H, m, Hec-2,4); 2.33-2.37 (1H, m, H-3); 3.07, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.20 (1H, ddd, $J = 13.4, 2.1$ Hz, Hax-1); 3.85 (1H, dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.66 (1H, ddd, $J = 13.7, 4.7, 3.7$ Hz, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 16.7 (HCCCH_3); 24.4 (C-3); 29.4, 33.1 (C-2,4); 34.4 (C-6); 36.2 (C-5); 39.8 (C-1); 54.5 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 85.7, 100.0, 154.4, 155.9, 163.2 (Py); 112.7 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 129.2, 129.3, 134.6 (Ph). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3050, 2990, 2940, 2870 (CH); 2220 (CN); 1585, 1570, 1550, 1500 (CC).

(\pm) **cis-3,4a-dihidro 169a**: pf. 190-194 °C (MeOH/hexano). (*Espectros*, pág. 218) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, HCCCH_3); 1.12-1.48 (2H, m, Hax-2,4); 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.70-1.89 (2H, m, Hax-3, Hec-2 ó 4), 2.26 (1H, ddd, $J = \sim 12.5, \sim 5.3, \sim 3.0$ Hz, Hec-2 ó 4); 2.83 (1H, td, $J = 13.4, 2.1$ Hz, Hax-1); 3.05, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 15.9$ Hz, H-6); 3.68 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.05 (1H, ddd, $J = 13.5, \sim 4.5, \sim 2.1$ Hz, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.27-7.30

(1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 21.6 (HCCCH_3); 30.3 (C-3); 32.6, 32.9 (C-2,4); 36.0 (C-5); 37.1 (C-6); 45.4 (C-1); 58.9 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 100.0, 154.3, 156.2, 163.7 (Py); 112.8 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 129.2, 129.3, 134.6 (Ph). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3050, 2990, 2940, 2870 (CH); 2220 (CN); 1585, 1570, 1550, 1500 (CC).

3-tert-butil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 168/169b. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B. Para la cromatografía en columna se utilizó CH_2Cl_2 /hexano 3:2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 70-97 mg (70-90 %) de la mezcla de diastereoisómeros, como un sólido incoloro. La resolución de la mezcla se consiguió mediante cristalización fraccionada en MeOH. *EM* (*m/z*, %): 441 ($\text{M}^+ + 2$, 4); 440 ($\text{M}^+ + 1$, 29); 439 (M^+ , 100); 438 ($\text{M}^+ - 1$, 7); 424 (13); 410 (18); 396 (6); 382 (19); 374 (29); 354 (31); 346 (9); 315 (9); 301 (12); 288 (9); 273 (12); 262 (10); 236 (9); 179 (7); 152 (10). *Análisis elemental*: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ (439.56); calc: C 73.79, H 6.65, N 15.93; enc: C 73.67, H 6.83, N 15.94.

(±) **trans-3,4a-dihidro 168b**: pf. 152-155 °C (MeOH). (*Espectros*, pág. 219) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 0.95 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.50-2.30 (5H, m); 3.07, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H-6); 3.49 (1H, td, $J = 12.9, 3.2$ Hz, H_{ax}-1); 3.95 (1H, dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, H-4a); 4.27 (1H, dt, $J = 13.0, 4.0$ Hz, H_{ec}-1); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.16-7.18 (1H, m, Ph); 7.30-7.34 (1H, m, Ph); 7.46-7.53 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 23.0 (C-2 ó 4); 26.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 28.1 (C-2 ó 4); 33.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 34.0 (C-6); 35.8 (C-5); 39.5 (C-1); 42.5 (C-3); 56.5 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 84.5, 99.2, 153.9, 155.4, 164.1 (Py); 112.3 (PyCN); 114.1 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.9, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 134.7 (Ph). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 2960, 2860 (CH); 2210 (CN); 1590, 1570, 1550, 1485 (CC).

(±) **cis-3,4a-dihidro 169b**: pf. 229-231 °C (MeOH). (*Espectros*, pág. 220) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 0.94 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.32-1.50 (3H, m, H_{ax}-2,3,4); 1.85-1.95 (1H, m, H_{ec}-2); 2.25-2.35 (1H, m, H_{ec}-4); 2.74-2.90 (1H, m~td, H_{ax}-1); 3.05, 3.18 (2H, sistema AB, $J = 15.9$, H-6); 3.63 (1H, dd, $J = 10.7, 2.8$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.04- 5.18 (1H, m~dt, H_{ec}-1); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.27-7.32 (1H, m, Ph); 7.40-7.60 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 25.6 (C-2 ó 4); 27.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 30.6 (C-2 ó 4); 32.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 33.2 (C-6); 36.5 (C-5); 45.4 (C-1+3); 59.4 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 84.5, 100.0, 154.1, 156.0, 163.6 (Py); 112.8 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 128.9, 129.2, 129.4, 134.5 (Ph). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 2960, 2860 (CH); 2220 (CN); 1585, 1570, 1550, 1485 (CC).

3-bencil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-

tricarbonitrilo 168/169c. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 3:2 como eluyente, que permitió el aislamiento de 75-93 mg (75-93 %) de la mezcla de diastereoisómeros, como un sólido incoloro. La resolución de la mezcla se consiguió mediante cristalización fraccionada en EtOH. *EM* (*m/z*, %): 474 (M⁺+1, 34); 473 (M⁺, 100); 472 (M⁺-1, 9); 443 (8); 420(4); 417 (4); 408 (11); 394 (5); 354 (7); 300 (4). *EM alta resolución*: C₃₀H₂₇N₅O, calc: 473.22155, enc: 473.2227.

(±) **trans-3,4a-dihidro 168c:** pf. 224-226 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 221) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.46 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.68-1.77 (1H, m, Hec-2); 1.83-2.04 (2H, m, Hax-2,4); 2.21 (1H, ddd, *J* = 13.3, 4.5, 3.1 Hz, Hec-4); 2.40-2.50 (1H, sa, Hec-3); 2.84 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, CH₂C₆H₅); 3.10, 3.19 (2H, sistema AB, *J* = 16.0 Hz, H-6); 3.36 (1H, ddd, *J* = 13.8, 11.7, 3.6 Hz, Hax-1); 3.96 (1H, dd, *J* = 12.1, 3.2 Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 4.64 (1H, dt, *J* = 13.7, 4.5 Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.18-7.38 (5H, m, CH₂Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.4 (OCH₂CH₃); 27.2 (C-2); 32.1 (C-3); 32.2 (C-4); 33.5 (C-6); 36.4 (C-5); 37.4 (CH₂Ph); 40.3 (C-1); 55.1 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 86.1, 100.0, 154.5, 156.2, 163.8 (Py); 112.6 (PyCN); 113.9, 115.5 [C(CN)₂]; 126.5, 126.6, 128.6, 128.8, 128.9, 139.3 (CH₂Ph); 127.9, 128.0, 129.1, 129.4, 129.5, 134.7 (Ph). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 3030, 2950, 2880 (CH); 2220 (CN); 1590, 1575, 1550, 1500 (CC).

(±) **cis-3,4a-dihidro 169c:** pf. 254-256 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 223) *RMN de ¹H* (CDCl₃): 1.20-1.35 (1H, m, Hax-2); 1.35-1.50 (1H, m, Hax-4); 1.43 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃); 1.78-2.00 (2H, m, Hec-2+Hax-3); 2.30 (1H, ddd, *J* = 12.6, 5.2, 2.9 Hz, Hec-4); 2.50-2.85 (3H, m, Hax-1+H₂CPh); 3.04, 3.17 (2H, sistema AB, *J* = 16.0 Hz, H-6); 3.65 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, OCH₂); 5.04 (1H, ddd, *J* = 13.5, 4.5, 2.2 Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.27-7.35 (1H+5H, m, Bn+PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃): 14.4 (OCH₂CH₃); 30.2 (C-2); 32.8 (C-4); 35.3 (C-6); 36.1 (C-5); 37.2 (C-3); 42.5 (CH₂Ph); 45.1 (C-1); 58.7 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 86.1, 100.0, 154.2, 154.2, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 113.8, 115.5 [C(CN)₂]; 126.5, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 138.8 (Bn); 127.8, 127.9, 129.0, 129.3, 129.4, 134.6 (Ph). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3060, 2980, 2940, 2920, 2860 (CH); 2220 (CN); 1590, 1570, 1550, 1485 (CC).

9-etoxi-3,7-difenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-

tricarbonitrilo 168/169d. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B. Para la cromatografía en columna se utilizó CH₂Cl₂/hexano 2:1 como eluyente, que permitió el aislamiento de 80-96 mg (80-96 %) de la mezcla de diastereoisómeros, como un sólido incoloro. La resolución de la mezcla se consiguió mediante cristalización fraccionada en

EtOH. *EM* (*m/z*, %): 460 ($M^+ + 1$, 33); 459 (M^+ , 100); 129 (20). *EM alta resolución*: $C_{29}H_{25}N_5O$, calc: 459.20591, enc: 459.2052.

(\pm) **trans-3,4a-dihidro 168d**: pf. 205-207 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 225) *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.13-2.44 (2H+1H, m, Hax-2,4+Hec-2); 2.81 (1H, dtd, $J = 13.8, 3.3, 1.6$ Hz, Hec-4); 3.05, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.33 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.1, 3.6$ Hz, Hax-1); 3.44-3.52 (1H, m, Hec-3); 3.92 (1H, dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.60 (1H, dt, $J = 13.6, 4.7$ Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.30-7.50 (5H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.4 (OCH_2CH_3); 28.1 (C-2); 32.9 (C-4); 33.4 (C-6); 33.8 (C-3); 36.2 (C-5); 40.9 (C-1); 55.3 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 99.9, 154.5, 156.1, 163.8 (Py); 112.7 (PyCN); 113.9, 115.6 [$C(CN)_2$]; 126.8, 127.1, 129.0, 141.0 (Ph); 127.9, 128.0, 129.1, 129.4, 129.5, 134.7 (PyPh). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3040, 3020, 2980, 2940, 2860 (CH); 2220 (CN); 1580, 1570, 1550, 1490 (CC).

(\pm) **cis-3,4a-dihidro 169d**: pf. 245-248 °C (EtOH). (*Espectros*, pág. 227) *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.86 (1H, c, $J = 12.2$ Hz, Hax-4); 1.77-1.93 (1H, m~cd, $J = \sim 12.3, 4.0$ Hz, Hax-2); 2.06-2.13 (1H, m~da Hec-2); 2.49 (1H, ddd, $J = 12.8, 5.1, 3.2$ Hz, Hec-4); 2.91 (1H, tt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, Hax-3); 3.10, 3.20 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 2.99 (1H, m~td, $J = 13.5, 3.1$ Hz, Hax-1); 3.84 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.22 (1H, ddd, $J = 13.5, 4.4, 2.4$ Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, PyPh); 7.25-7.45 (5H+1H, m, Ph+PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$): 14.4 (OCH_2CH_3); 31.5 (C-2); 32.9 (C-4); 36.1 (C-5); 36.5 (C-6); 41.2 (C-3); 45.4 (C-1); 59.0 (C-4a); 63.1 (OCH_2); 86.5, 100.2, 154.2, 156.4, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 113.8, 115.4 [$C(CN)_2$]; 126.6, 127.2, 128.9, 143.2 (Ph); 127.9, 129.1, 129.5, 134.6 (Ph). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3040, 3010, 2980, 2940, 2860 (CH); 2210 (CN); 1580, 1570, 1550, 1490 (CC).

9-etoxi-7-fenil-3-hidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 168/169e. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (65-93 %). Una cromatografía en columna "flash" permitió la resolución de la mezcla de diastereoisómeros mediante la utilización del gradiente AcOEt:hexano 1:1 a AcOEt:hexano 3:2 como eluyente. *EM* (*m/z*, %): 400 ($M^+ + 1$, 26); 399 (M^+ , 100); 398 ($M^+ - 1$, 14); 384 (7); 370 (20); 352 (11); 343 (11); 326 (10); 315 (12); 301 (13); 288 (23); 273 (13); 248 (16); 236 (14); 179 (11); 152 (17); 140 (11). *EM alta resolución*: $C_{23}H_{21}N_5O_2$, calc: 399.16952, enc: 399.1678.

(\pm) **trans-3,4a-dihidro 168e**: pf. 128-130 °C (CH_2Cl_2 /EtOH). (*Espectros*, pág. 228) *RMN de 1H* ($CDCl_3$): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.80-1.90 (3H, m, Hax-2,4+Hec-4); 1.95-2.20 (1H, sa, $HCOH$); 2.27-2.36 (1H, da, Hec-2); 3.07, 3.15 (2H, sistema AB, $J = 16.0$

Hz, H-6); 3.30 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.1, 5.3$ Hz, Hax-1); 4.16 (1H, dd, $J = 12.0, 2.9$ Hz, H-4a); 4.37 (1H, sa, Hax-3); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.79 (1H, ddd, $J = 13.4, 4.8, 2.7$ Hz, Hec-1); 7.18-7.22 (1H, m, Ph); 7.25-7.29 (1H, m, Ph); 7.46-7.57 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl₃)*: 14.4 (OCH₂CH₃); 31.4 (C-4); 32.8 (C-2); 35.7 (C-6); 35.8 (C-5); 39.3 (C-1); 34.2 (C-4a); 62.8 (C-3); 63.0 (OCH₂); 86.0, 100.1, 154.5, 156.3, 163.8 (Py); 112.8 (PyCN); 113.8, 115.7 [C(CN)₂]; 128.0, 129.2, 129.3, 129.5, 134.6 (Ph). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3460 (OH); 3060, 2940, 2880 (CH); 2220 (CN); 1590, 1575, 1555, 1505 (CC).

(±) *cis-3,4a-dihidro 169e*: pf. 163-164 °C (CH₂Cl₂/EtOH). (*Espectros, pág. 229*) *RMN de ^1H (CDCl₃)*: 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.60-1.75 (3H, m, Hax-2,4 + HCOH); 2.11-2.20 (1H, m, Hec-4); 2.51-2.60 (1H, m, Hec-2); 2.87 (1H, td, $J = 13.5, 3.0$ Hz, Hax-1); 3.07, 3.18 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.72 (1H, dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, H-4a); 3.90-4.02 (1H, m, Hax-3); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 5.11 (1H, ddd, $J = 13.7, 4.7, 2.7$ Hz, Hec-1); 7.18-7.22 (1H, m, Ph); 7.27-7.31 (1H, m, Ph); 7.49-7.56 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl₃)*: 14.4 (OCH₂CH₃); 32.7 (C-4); 33.3 (C-2); 35.7 (C-5); 37.5 (C-6); 43.3 (C-1); 57.3 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 67.1 (C-3); 86.1, 100.1, 154.0, 156.4, 163.7 (Py); 112.5 (PyCN); 113.6, 115.4 [C(CN)₂]; 127.8, 127.9, 129.1, 129.3, 129.5, 134.5 (Ph). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3470 (OH); 3065, 2955, 2860 (CH); 2220 (CN); 1575, 1565, 1545, 1505 (CC).

9-etoxi-7-fenil-3-piperidino-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 168/169f. Preparada mediante el procedimiento general, métodos A y B (71-94 %). Una cromatografía en columna "flash" permitió la resolución de la mezcla de diastereoisómeros mediante la utilización del gradiente AcOEt:hexano 2:3 a AcOEt:hexano 4:1 como eluyente. *EM (m/z, %)*: 467 (M⁺+1, 16); 466 (M⁺, 36); 465 (M⁺-1, 4); 401 (18); 354 (46); 326 (22); 299 (17); 248 (26); 180 (13); 152 (21).

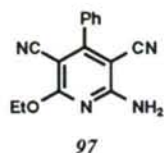
(±) *trans-3,4a-dihidro 168f*: pf. 210-215 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 230*) *RMN de ^1H (CDCl₃)*: 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH₂CH₃); 1.40-1.69 (6H, m, HCNCH₂CH₂CH₂); 1.70-1.87 (2H, m, Hax-2,4); 2.20-2.27 (1H, m, Hec-2); 2.45-2.57 (4H, m, HCNCH₂); 2.57-2.70 (2H, m, Hec-3,4); 3.09, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.33 (1H, td, $J = 12.4, 2.2$ Hz, Hax-1); 4.06 (1H, dd, $J = 11.5, 2.2$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 4.50 (1H, dt, $J = 12.5, 4.1$ Hz, Hec-1); 7.14-7.19 (1H, m, Ph); 7.28-7.32 (1H, m, Ph); 7.46-7.53 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C (CDCl₃)*: 14.4 (OCH₂CH₃); 24.1 (HCNCH₂CH₂CH₂); 25.9 (HCNCH₂CH₂); 26.7, 31.6 (C-2,4); 33.8 (C-6); 36.4 (C-5); 39.6 (C-1); 51.1 (HCNCH₂); 54.5 (C-3); 55.3 (C-4a); 63.0 (OCH₂); 85.7, 100.1, 154.7, 155.9, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 114.0, 115.7 [C(CN)₂]; 128.0, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 134.8 (Ph). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3070, 2990, 2940, 2860, 2820, 2780 (CH); 2220 (CN); 1590, 1575, 1555, 1505 (CC).

(\pm) **cis-3,4a-dihidro 169f**: pf. 245-248 °C (EtOH). (*Espectros, pág. 231*) *RMN de ^1H* (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.44-1.55 (2H, m, $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.54-1.79 (6H, m, $\text{H}_{\text{ax-2,4+HCNCH}_2\text{CH}_2}$); 2.04-2.16 (1H, m, Hec-2); 2.42 (1H, m-dc, Hec-4); 2.50-2.58 (4H, m, HCNCH_2); 2.65 (1H, tt, $J = 11.7, 3.2$ Hz, $\text{H}_{\text{ax-3}}$); 2.84 (1H, td, $J = 13.5, 2.8$ Hz, $\text{H}_{\text{ax-1}}$); 3.06, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.75 (1H, dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.11 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.3, 2.7$ Hz, Hec-1); 7.18-7.22 (1H, m, Ph); 7.25-7.30 (1H, m, Ph); 7.45-7.60 (3H, m, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 24.2 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.6 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2$); 26.5, 30.9 (C-2,4); 32.9 (C-6); 36.0 (C-5); 44.4 (C-1); 50.1 (NCH_2); 58.4 (C-3); 61.2 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.6, 100.1, 154.1, 156.4, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 113.7, 115.4 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 129.1, 129.3, 129.5, 134.5 (Ph). *IR* (KBr, cm^{-1}): 3060, 2940, 2860, 2810 (CH); 2220 (CN); 1590, 1575, 1555, 1505 (CC). *Análisis elemental*: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ (466.58); calc: C 72.08, H 6.48, N 18.01; enc: C 71.89, H 6.56, N 17.82.

5. Conclusiones.

1. La 2-cloro-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina **96** se ha sintetizado en 5 etapas a partir de malononitrilo y benzaldehído, con un rendimiento global del 14 %. Este bajo rendimiento no supone un obstáculo pues la secuencia sintética puede aplicarse comodamente a gran escala (~20g). La conversión de la 2-cloro-3-formilpiridina **96** en las 2-amino-3-vinilpiridinas **94a-k**, **117a-i**, **119a,b**, **156a,b**, **157a-d** y **167a-f** se ha realizado mediante una suave y rápida sustitución nucleófila del átomo de cloro por las aminas adecuadas, seguida de la condensación de Knoevenagel entre malononitrilo y el grupo formilo de la piridina, etapa que ha requerido la utilización de *n*-butilamina y acetato amónico como catalizadores.
2. Las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **94a-k**, **117a-i**, **119a**, **156a,b** y **167a-f** experimentan la isomerización térmica a 1,8-naftiridinas fusionadas cuando se calientan en disolventes polares. La velocidad de la isomerización depende del disolvente utilizado y de las características estereoelectrónicas del grupo amino. La isomerización térmica transcurre con participación de un intermedio dipolar, resultado de una migración sigmatrópica [1,5]-H, que evoluciona a los productos ciclados mediante la formación de un nuevo enlace carbono-carbono a través de una adición nucleófila intramolecular. La isomerización térmica de los derivados de tiazolidinilo **94b**, 1,2,5,6-tetrahidropiridina **94d,e**, isoquinolina **156b** y 1,4-dimetilpiperazina **119b** transcurre de forma regioselectiva a través de los intermedios dipolares de mayor estabilidad. Los compuestos **95g-k** y **120** constituyen el primer ejemplo de sus respectivos sistemas heterocíclicos.
3. Los 2-alkilamino-3-vinilpiridino derivados **157a-d** experimentan también una isomerización térmica cuando se calientan en disolventes polares. A diferencia del caso anterior, estos compuestos evolucionan mediante una secuencia de electrociclación-aromatización hacia la formación de otras estructuras heterotetracíclicas, **150a-d**, no descritas anteriormente en la bibliografía y que también contienen el sistema 1,8-naftiridino. El proceso de electrociclación, sin precedentes en la química del "efecto *tert*-amino", transcurre sobre un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico.
4. La isomerización térmica de las 2-piperidino-3-vinilpiridinas **167a-f** transcurre de forma estereoselectiva, con formación mayoritaria de las pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridinas **168a-f** con una configuración relativa *trans*-3,4a-dihidro. La extensión de la selectividad varía con las condiciones experimentales (temperatura y polaridad del disolvente) y con la naturaleza del sustituyente en la posición 4 del grupo piperidino. La conformación en solución y la configuración relativa de los productos ciclados ha sido establecida en base a espectroscopía de RMN. El cálculo de la estabilidad relativa de los precursores, de los productos, y de los posibles estados de transición mediante el empleo de la mecánica molecular (campo de fuerza MMX) ha permitido la elaboración de una interpretación mecanística de la selectividad observada en el proceso de isomerización.

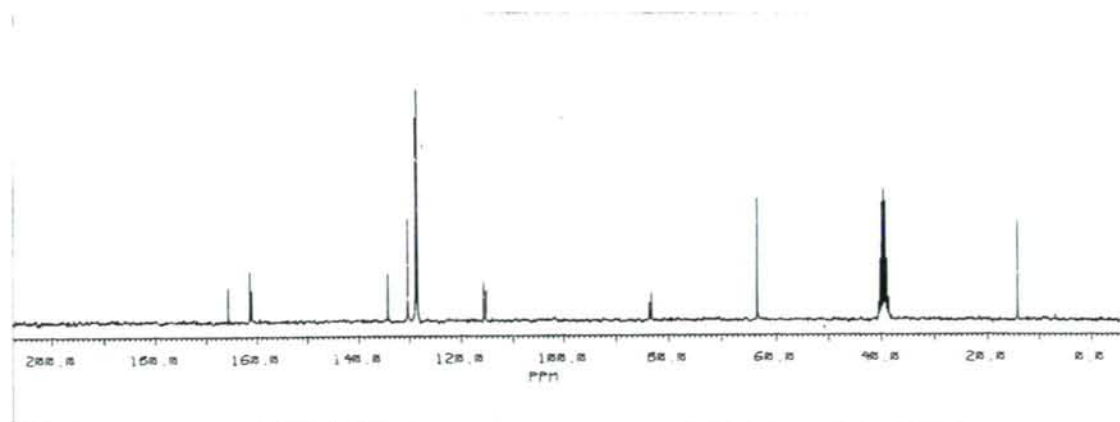
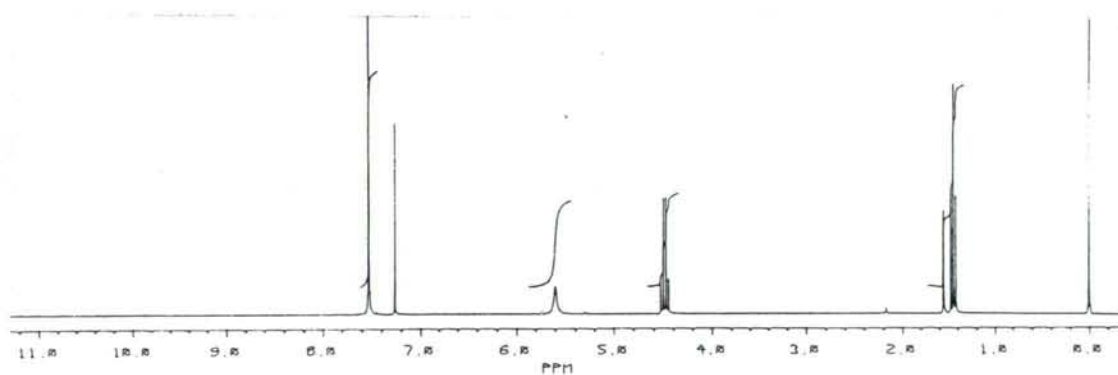
6. Espectros

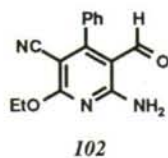


2-amino-3,5-diciano-6-etoxi-4-fenilpiridina 97.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.48 (2 H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.6 (2 H, sa, NH_2); 7.52 (5 H, s, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (CH_3); 63.4 (CH_2); 83.2, 83.6, 160.9, 161.3, 165.5 (Py); 115.1, 115.5 (CN); 128.4, 128.7, 130.3, 134.3 (Ph).

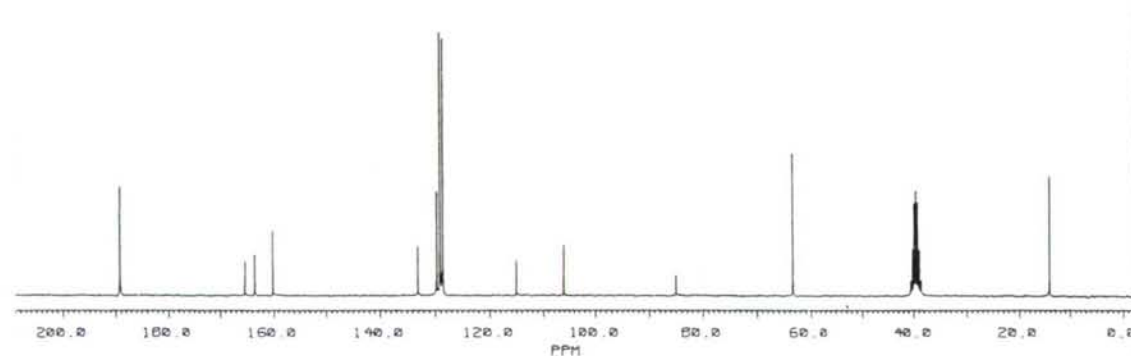
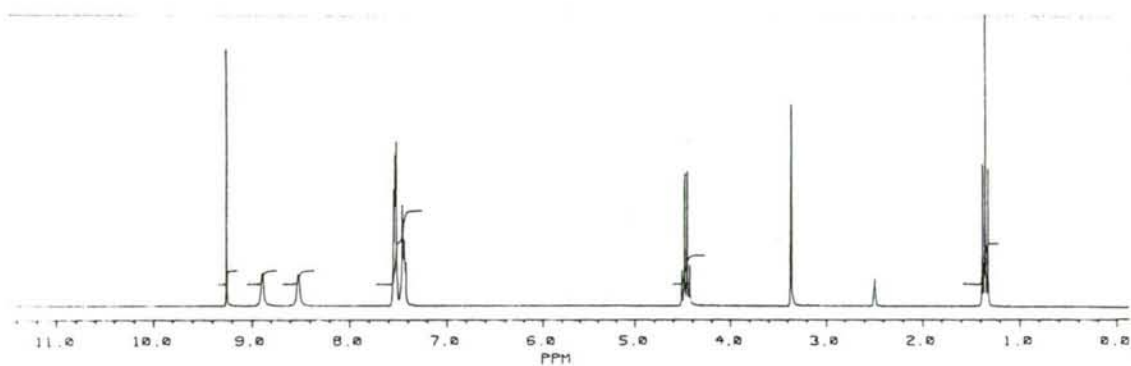


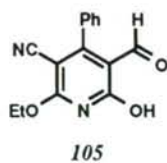


2-amino-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 102.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 1.43 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3); 4.46 (2 H, c, $J = 7.0$ Hz, CH_2); 7.41-7.54 (5 H, m, Ph); 8.51 (1 H, sa, NH), 8.88 (1 H, sa, NH); 9.25 (1 H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): 14.2 (CH_3); 63.3 (CH_2); 84.9, 106.1, 160.1, 163.5, 165.3 (Py); 115.5 (CN); 128.5, 129.1, 129.7, 133.1 (Ph); 189.2 (CHO).

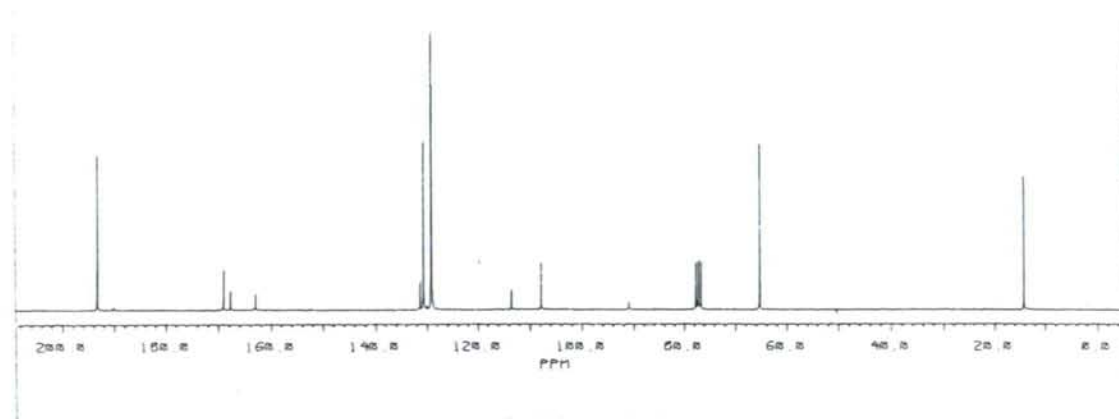
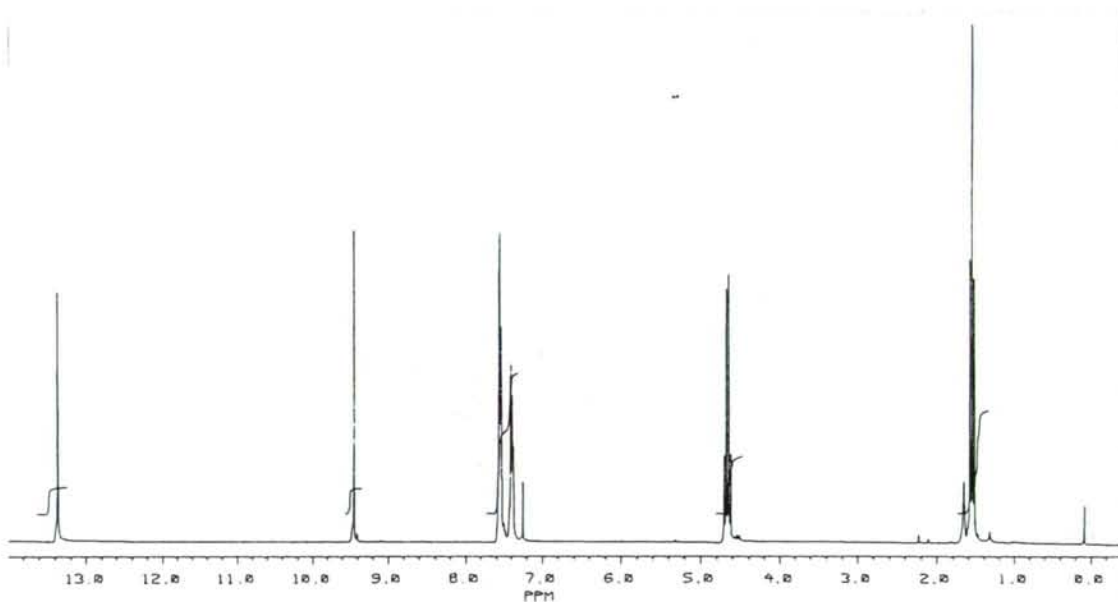


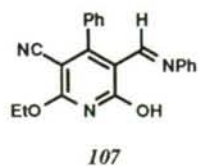


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-hidroxipiridina 105.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3); 4.64 (2H, c, $J = 7.3$ Hz, CH_2); 7.39-7.58 (5H, m, Ph); 9.49 (1H, s, CHO); 13.48 (1H, s, OH)

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (CH_3); 65.2 (CH_2); 90.9, 107.7, 162.9, 167.7, 168.9 (Py); 113.5 (CN); 129.0, 129.1, 130.6, 131.3 (Ph); 193.2 (CHO).

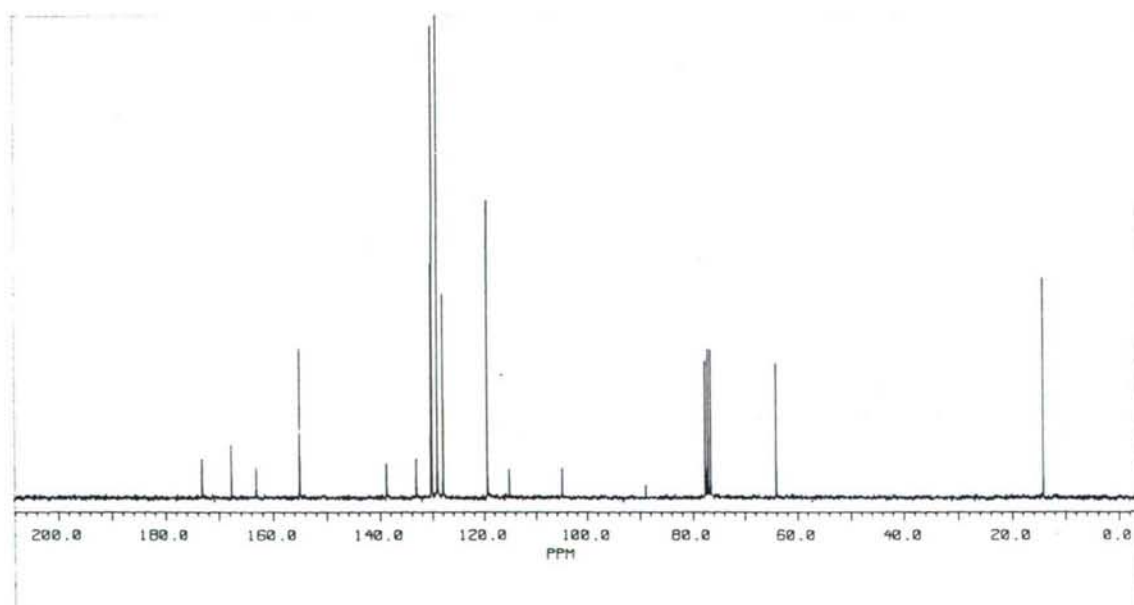
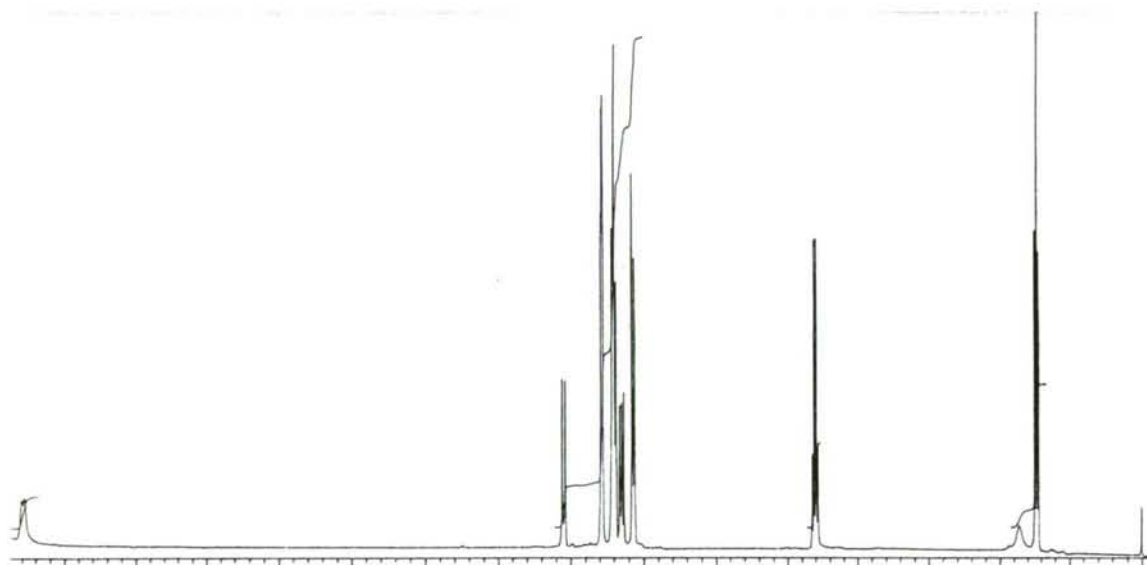


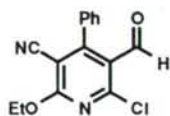


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-fenilimino-6-hidroxipiridina 107.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3 H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_3); 4.60 (2 H, c, $J = 6.7$ Hz, CH_2); 7.12-7.58 (10 H, m, Ph); 8.09 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz, $\text{HC}=\text{NPh}$); 15.57 (1 H, da, $J = \sim 10.3$ Hz, OH).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (CH_3); 64.0 (CH_2); 89.8, 104.9, 163.0, 167.6, 173.0 (Py); 115.1 (CN); 119.4, 127.9, 130.0, 130.2, 133.1, 138.6 (Ph); 155.0 ($\text{HC}=\text{NPh}$).



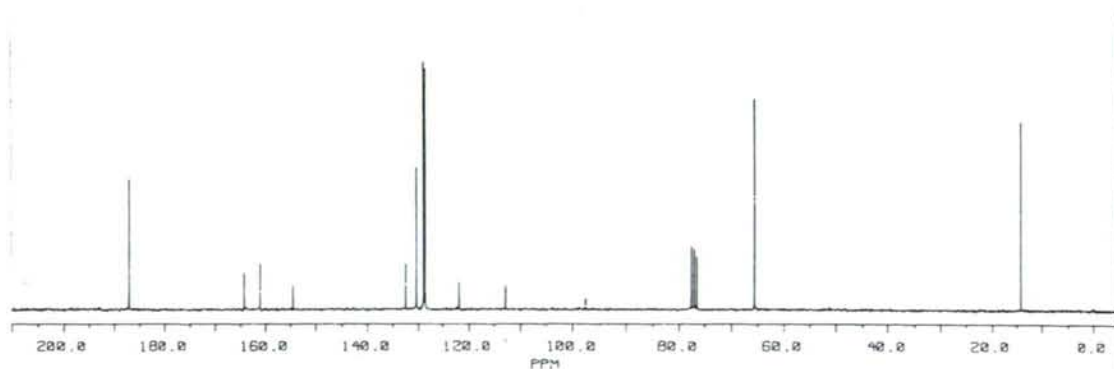
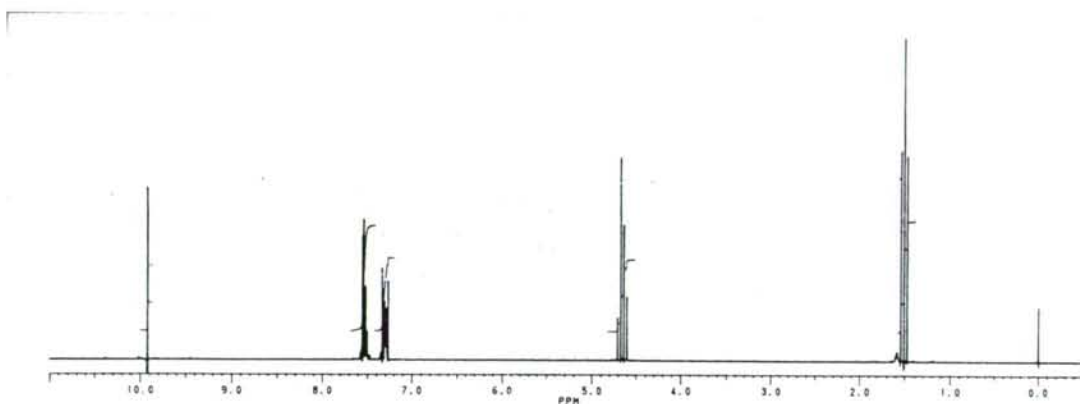


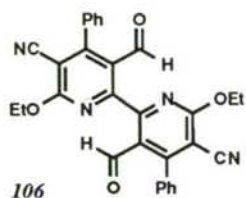
96

3-ciano-6-cloro-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 96.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.50 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.65 (2 H, c, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 7.28-7.32 (2H, m, Ph); 7.51-7.54 (3 H, m, Ph); 9.91 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (CH_3); 65.6 (CH_2); 97.5, 121.8, 154.5, 160.9, 164.2 (Py); 112.7 (CN); 128.5, 128.8, 130.3, 132.4 (Ph); 187.2 (CHO).

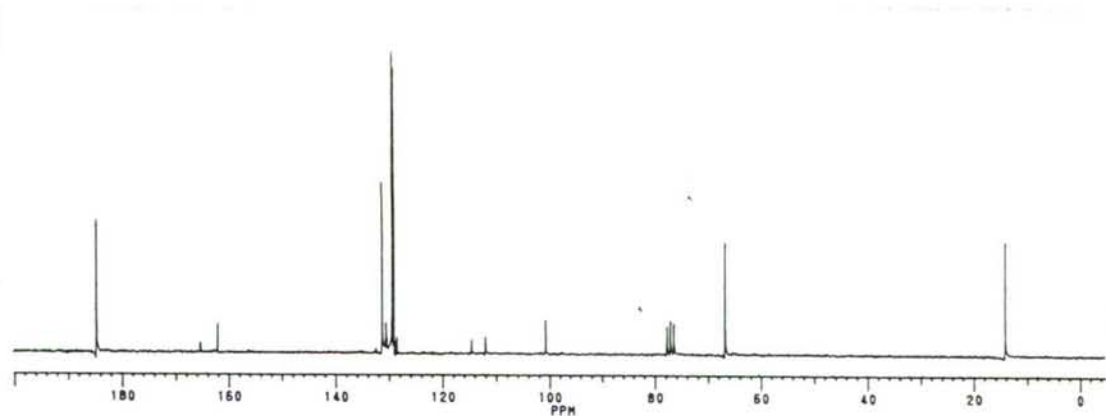
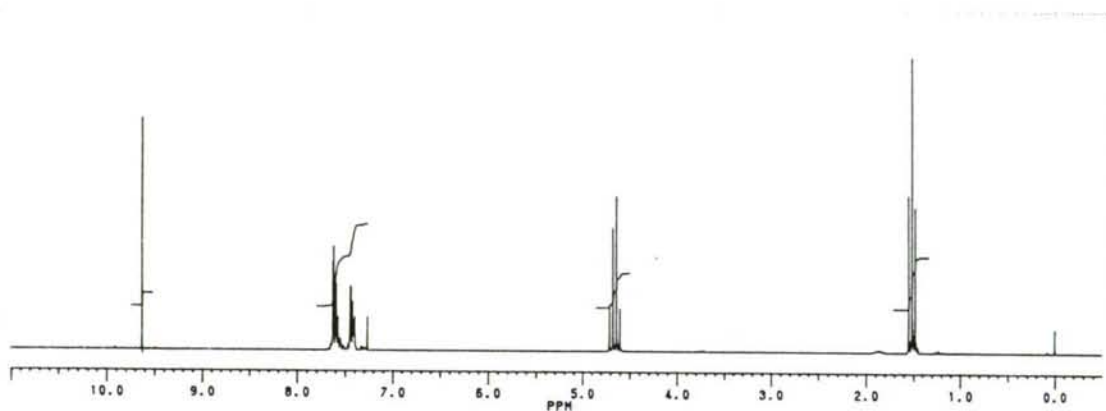


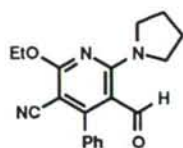


bi-2,2'-(5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina) 106.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.51 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 4.65 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, CH_2); 7.38-7.63 (10 H, m, Ph); 9.63 (2H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.0 (CH_3); 66.7 (CH_2); 100.6, 111.9, 162.0, 165.3 (Py); 129.0, 129.3, 130.5, 131.2 (Ph); 184.6 (CHO).



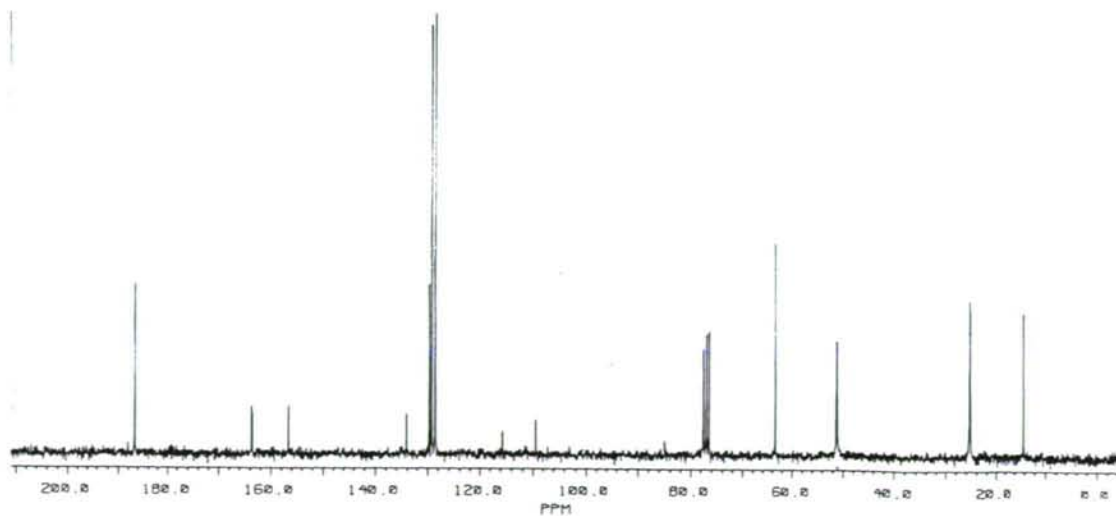
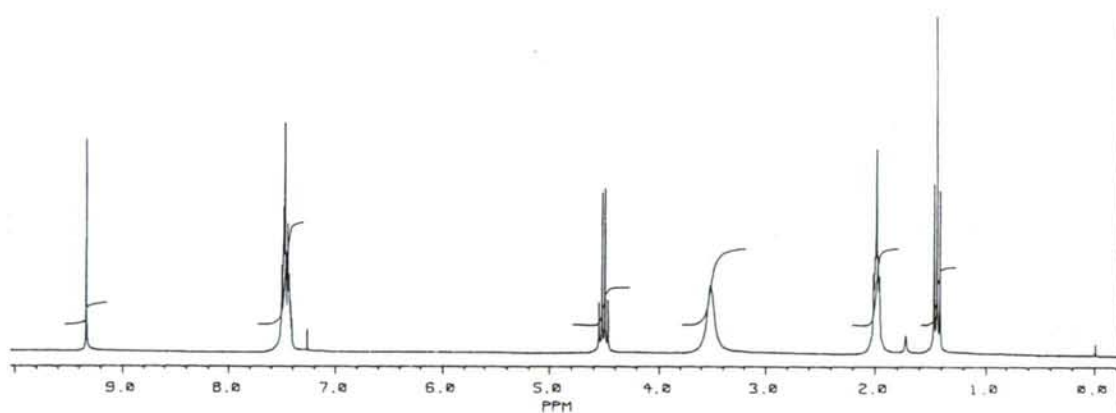


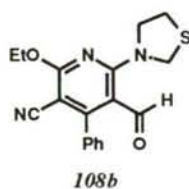
108a

3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(1-pirrolidinil)piridina 108a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.96-2.01 (4H, m, NCH_2CH_2); 3.51 (4H, sa, NCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.40-7.50 (5H, m, Ph); 9.33 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 25.2 (NCH_2CH_2); 51.1 (NCH_2); 63.4 (OCH_2); 85.0, 109.4, 156.7, 163.6, 163.7 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.3, 129.7, 134.1 (Ph); 186.7 (CHO).

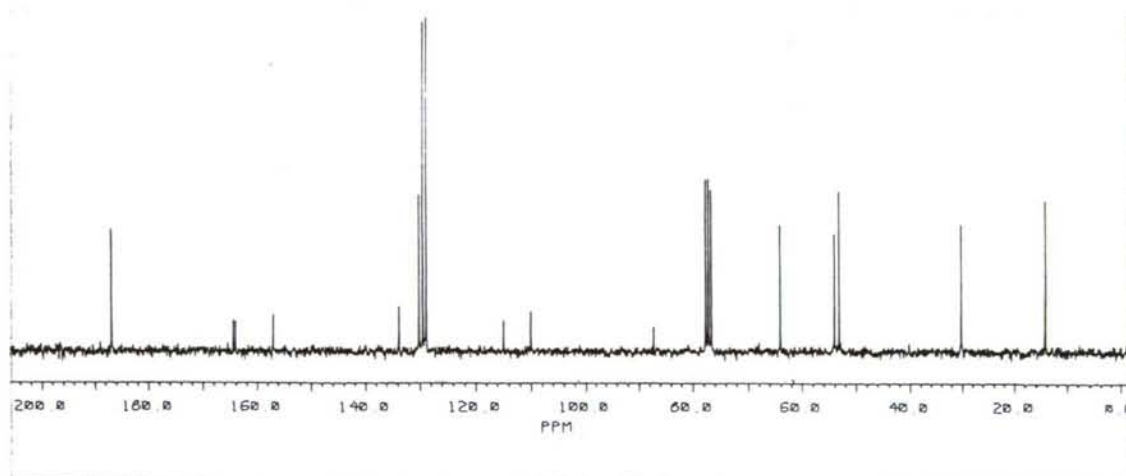
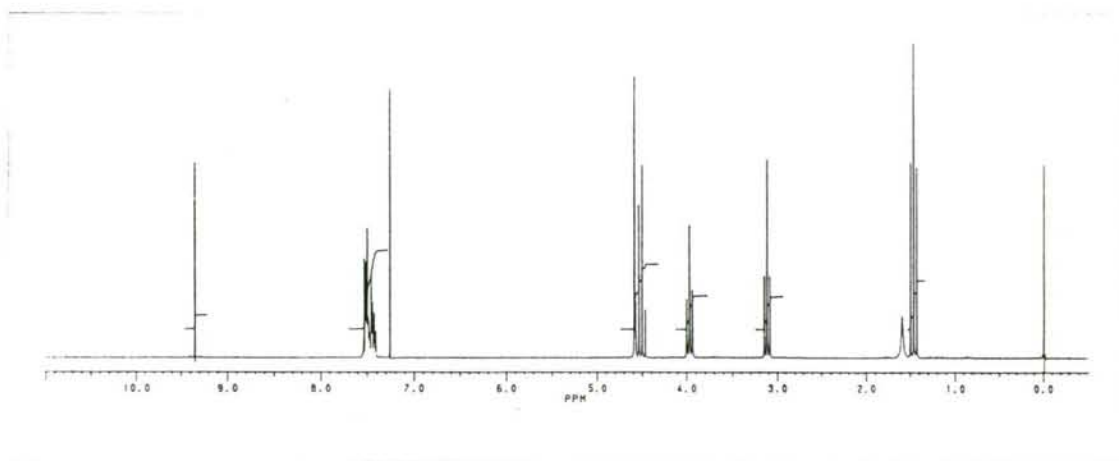


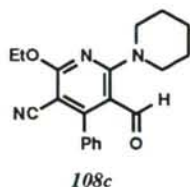


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-[1,3]tiazolidinilpiridina 108b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.11 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, SCH_2); 3.96 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.58 (2H, s, NCH_2S); 7.41-7.53 (5H, m, Ph); 9.34 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 30.1 (SCH_2CH_2); 53.0 (NCH_2CH_2); 53.9 (SCH_2N); 63.9 (OCH_2); 87.1, 109.9, 156.9, 164.0, 164.4 (Py); 114.9 (CN); 128.7, 129.4, 130.1, 133.7 (Ph); 186.8 (CHO).

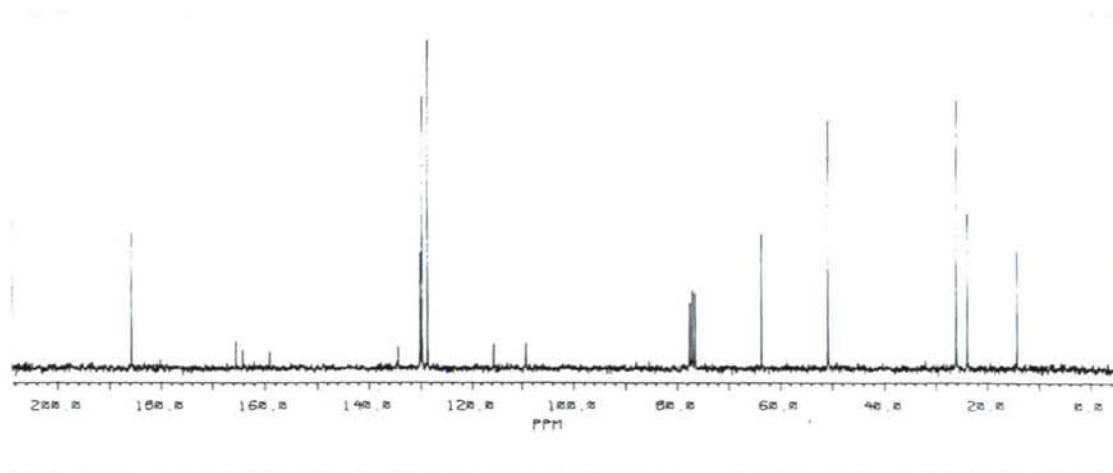
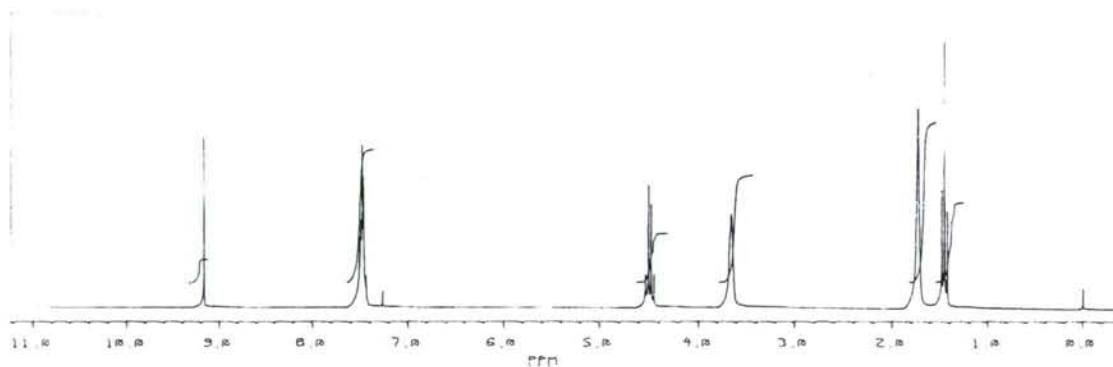


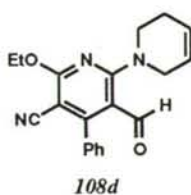


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-piperidinopiridina 108c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.72 (6H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.64 (4H, sa, NCH_2); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.40-7.50 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 24.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.1 (NCH_2CH_2); 50.7 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.0, 109.1, 159.0, 164.1, 165.4 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.7, 130.2, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO).

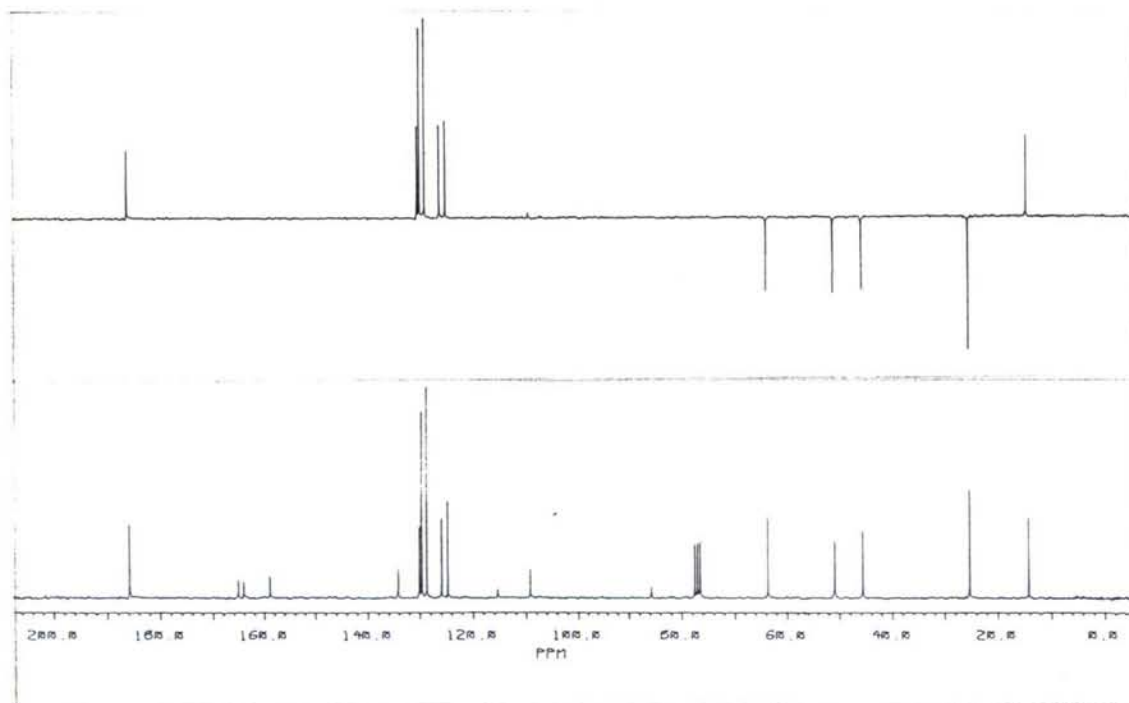
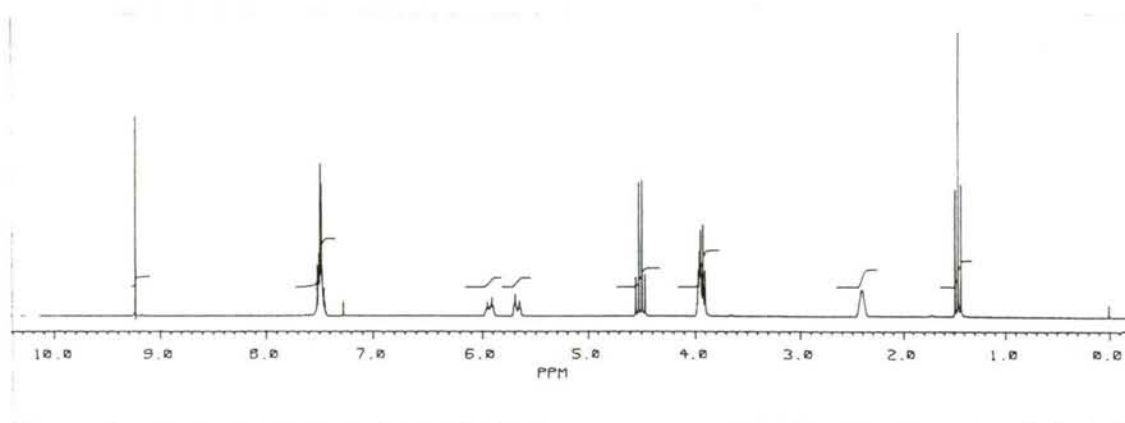


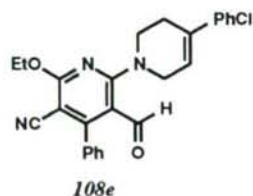


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-yl)piridina 108d.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.39-2.43 (2H, sa, NCH_2CH_2); 3.89-3.97 (4H, m, NCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.65-5.70 (1H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 5.91-5.95 (1H, m, NCH_2CH); 7.46-7.51 (5H, m, Ph); 9.23 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 25.3 (NCH_2CH_2); 45.7 (NCH_2CH_2); 50.9 (NCH_2CH); 63.5 (OCH_2); 86.3, 109.3, 158.9, 164.1, 165.2 (Py); 115.4 (CN); 124.8, 125.9 (HC=CH); 128.7, 129.7, 130.1, 132.4 (Ph); 185.9 (CHO).

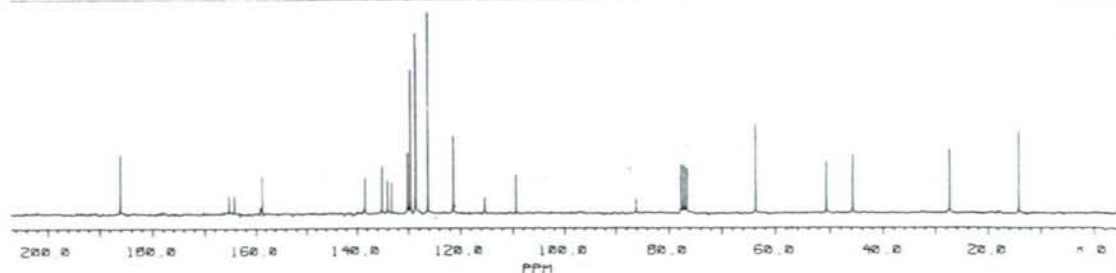
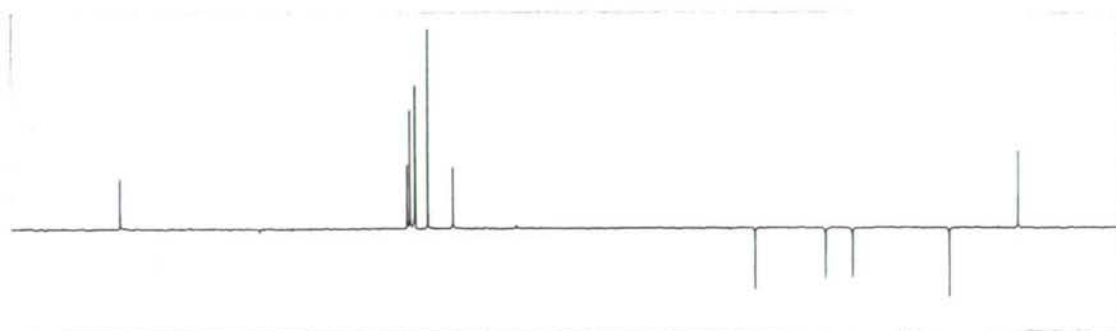
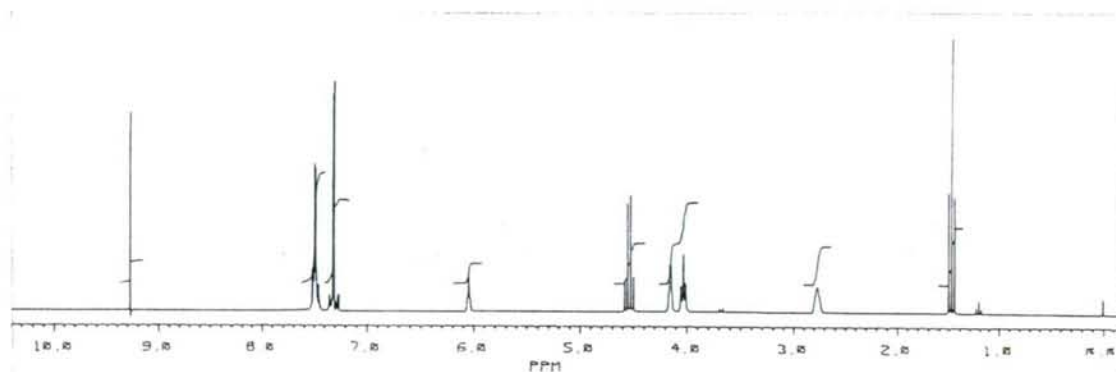


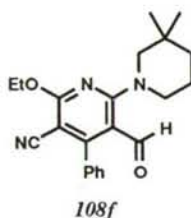


2-N-(4-clorofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 108e.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.77-2.78 (2H, sa, NCH_2CH_2); 4.03 (2H, m-t, NCH_2CH_2); 4.15-4.16 (2H, m, NCH_2CH); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.04 (1H, sa, HC=); 7.31 (4H, s, ClPh); 7.47-7.53 (5H, m, PyPh); 9.28 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 27.3 (NCH_2CH_2); 45.8 (NCH_2CH_2); 50.7 (NCH_2CH); 63.5 (OCH_2); 86.2, 109.4, 158.8, 164.2, 165.3 (Py); 115.3 (CN); 128.7, 129.7, 130.2, 134.1 (PyPh); 121.3, 126.2, 128.6, 133.4, 135.2, 138.5 (HC=CPhCl); 186.1 (CHO).

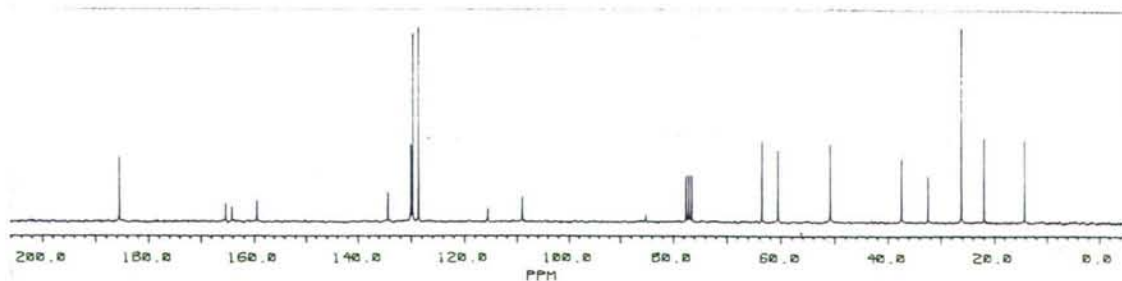
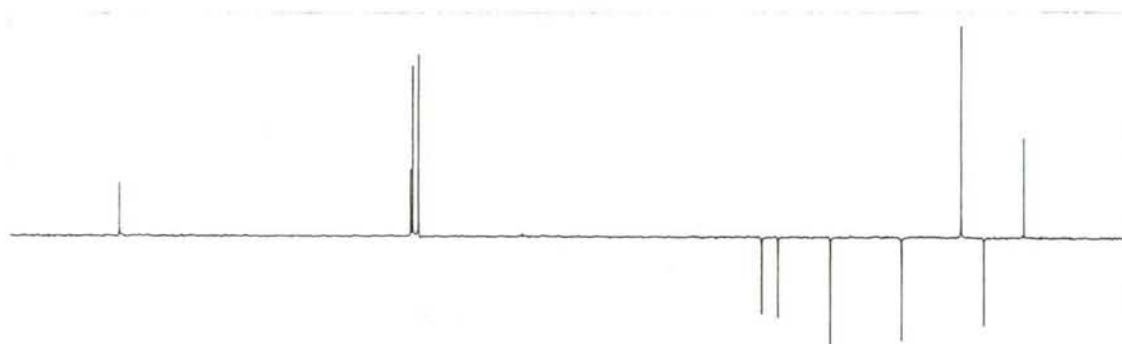
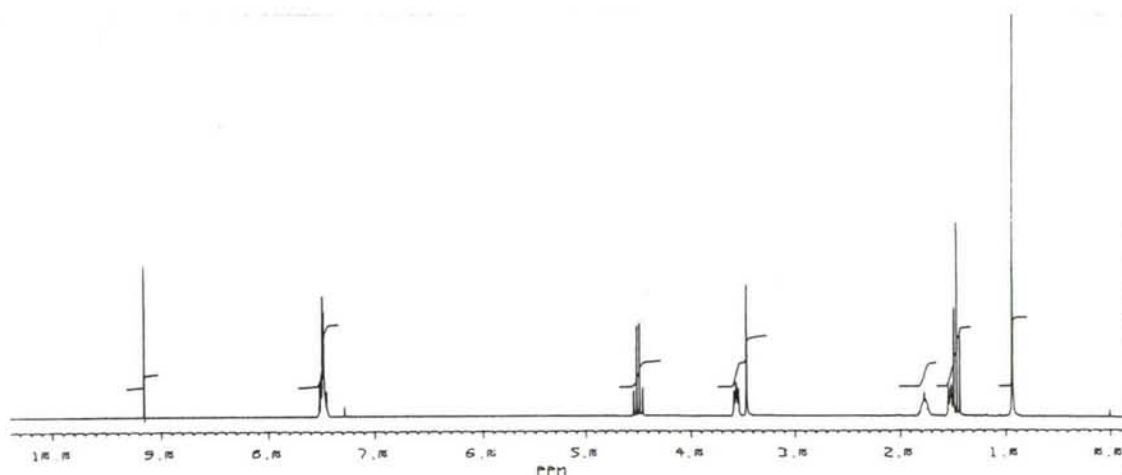


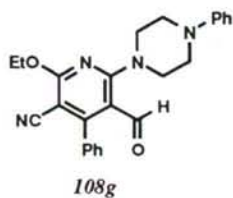


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(3,3-dimetilpiperidino)piridina 108f.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0.92 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.48-1.53 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.75-1.79 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.45 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3.53-3.57 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.47 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.47-7.51 (5H, m, Ph); 9.15 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 22.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 32.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 37.4 (NCH_2CH_2); 50.8 (NCH_2CH_2); 50.8 ($\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 63.5 (OCH_2); 85.2, 109.0, 159.5, 164.2, 165.3 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.6 (CHO).

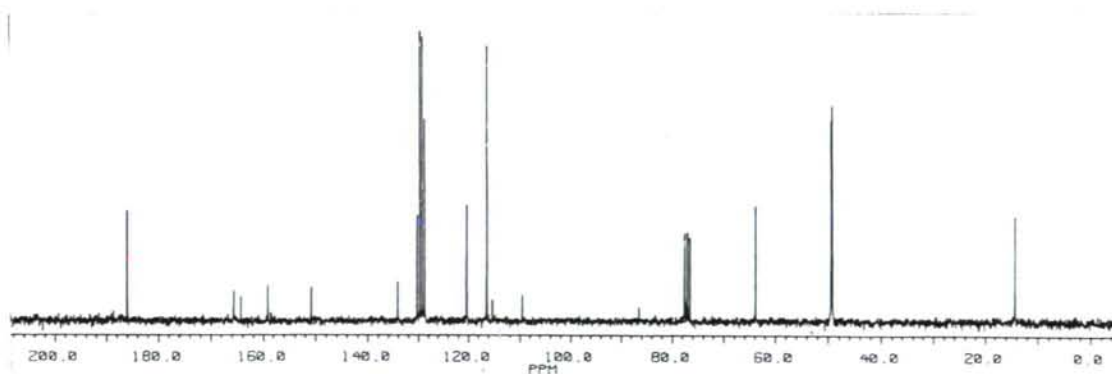
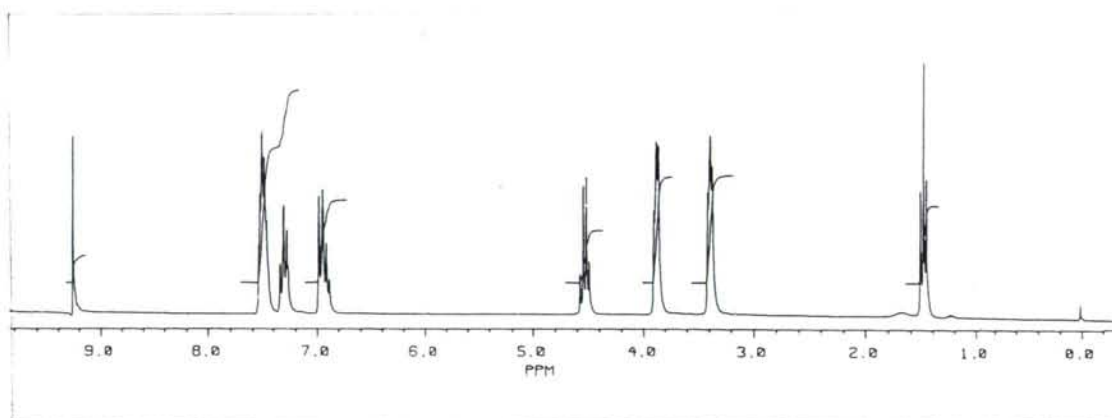


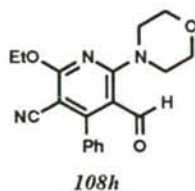


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-6-(N-4-fenilpiperazino)-5-formilpiridina 108g.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.37-3.41 (4H, m, PhNCH_2); 3.86-3.90 (4H, m, PyNCH_2); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.88 (3H, m, PhN); 7.27-7.33 (2H, m, PhN); 7.45-7.54 (5H, m, Ph); 9.26 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 49.2, 49.4 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.4, 109.4, 159.0, 164.3, 165.6 (Py); 115.2 (CN); 116.3, 120.3, 129.3, 150.8 (NPh); 128.7, 129.7, 130.3, 134.1 (PyPh); 185.9 (CHO).

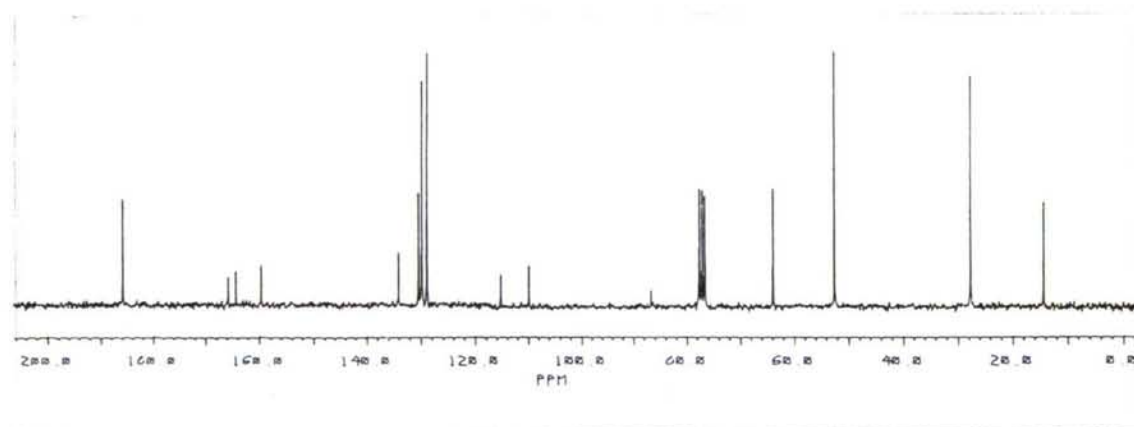
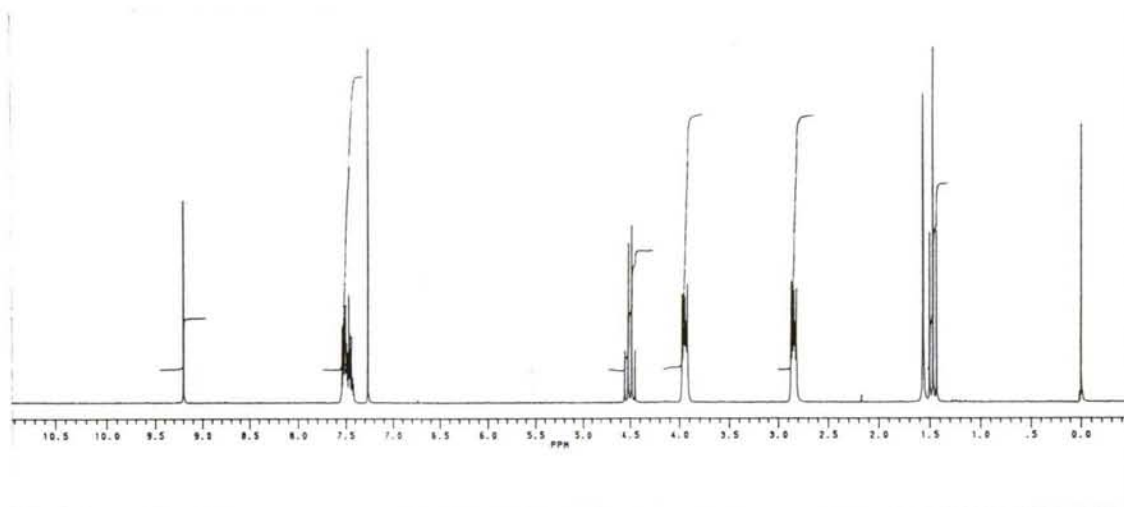


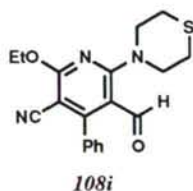


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-morfolinopiridina 108h.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.69-3.73 (4H, m, NCH_2); 3.84-3.87 (4H, m, OCH_2); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.42-7.53 (5H, m, Ph); 9.21 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 50.1 (NCH_2); 63.8 (OCH_2CH_3); 66.9 (OCH_2); 86.6, 109.4, 159.2, 164.4, 165.8 (Py); 115.2 (CN); 128.8, 129.7, 130.4, 134.0 (Ph); 185.9 (CHO).

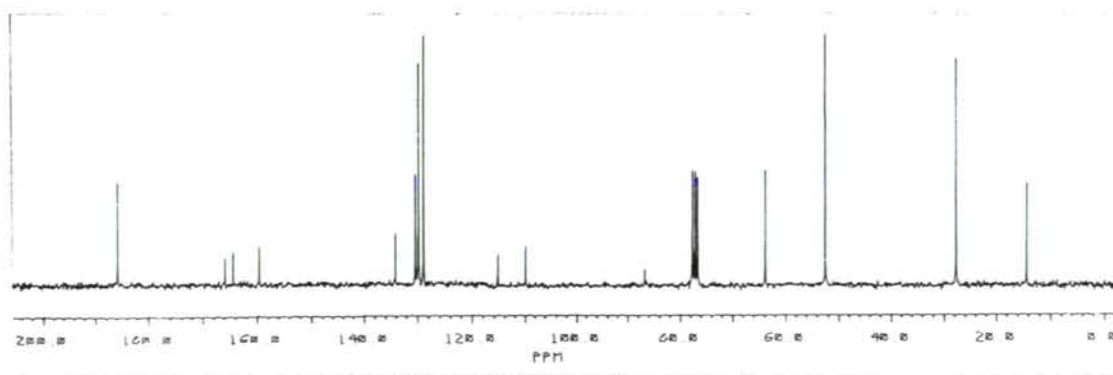
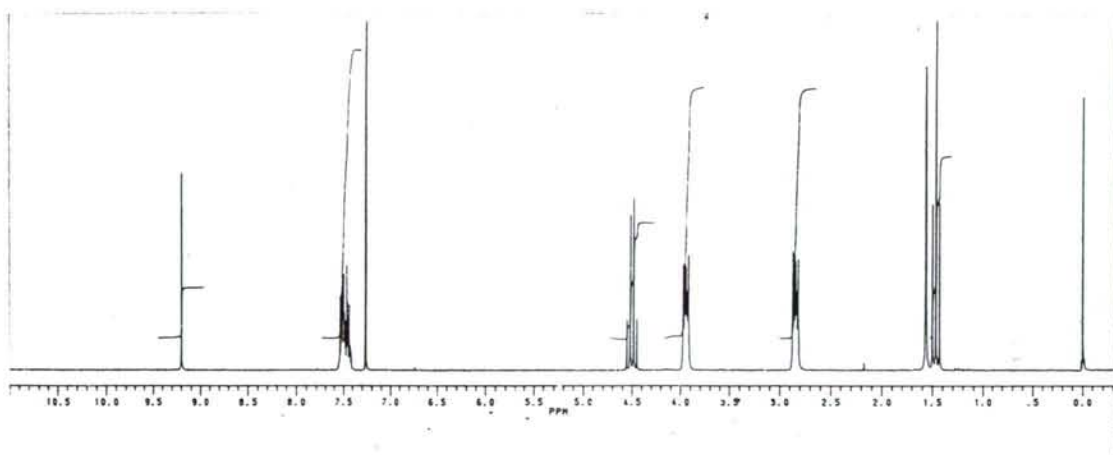


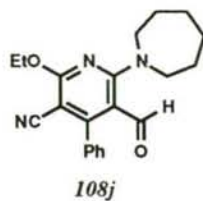


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-tiomorfolinopiridina 108i.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.81-2.85 (4H, m, SCH_2); 3.91-3.95 (4H, m, NCH_2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.41-7.52 (5H, m, Ph); 9.18 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 27.5 (SCH_2); 52.4 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 86.7, 109.7, 159.5, 164.2, 165.7 (Py); 115.5 (CN); 128.8, 129.7, 130.3, 134.0 (Ph); 185.8 (CHO).

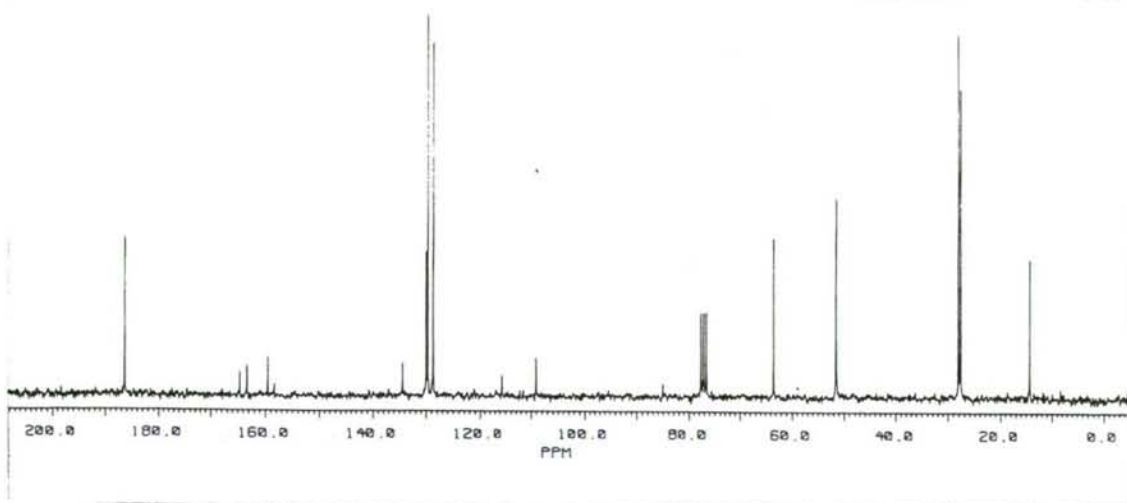
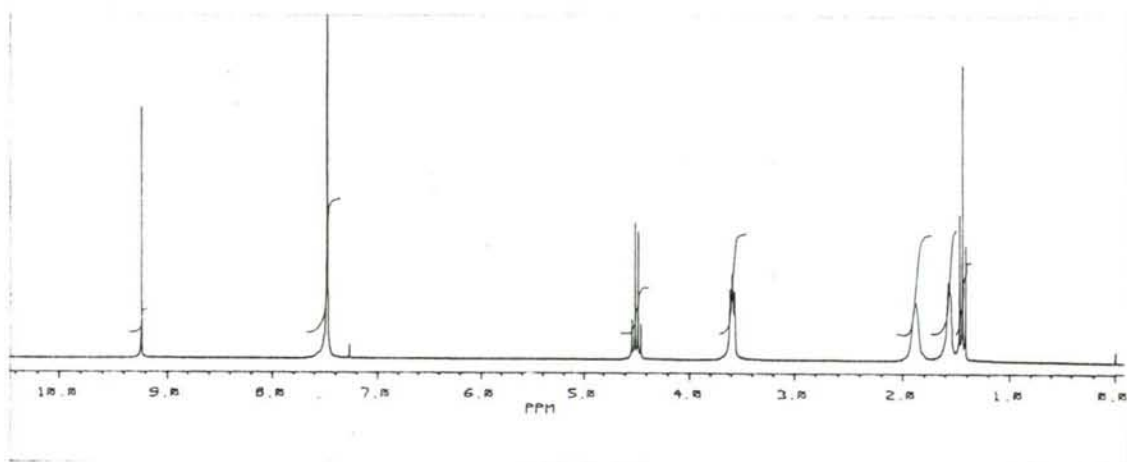


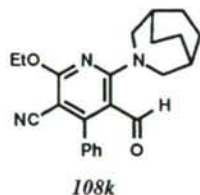


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(1-perhidrozepinil)piridina 108j.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.56 (4H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.88 (4H, sa, NCH_2CH_2); 3.59 (4H, s, NCH_2); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.48 (5H, s, Ph); 9.24 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 27.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28.0 (NCH_2CH_2); 51.4 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 84.9, 109.0, 159.4, 163.2, 164.5 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.6, 129.9, 134.3 (Ph); 186.3 (CHO).

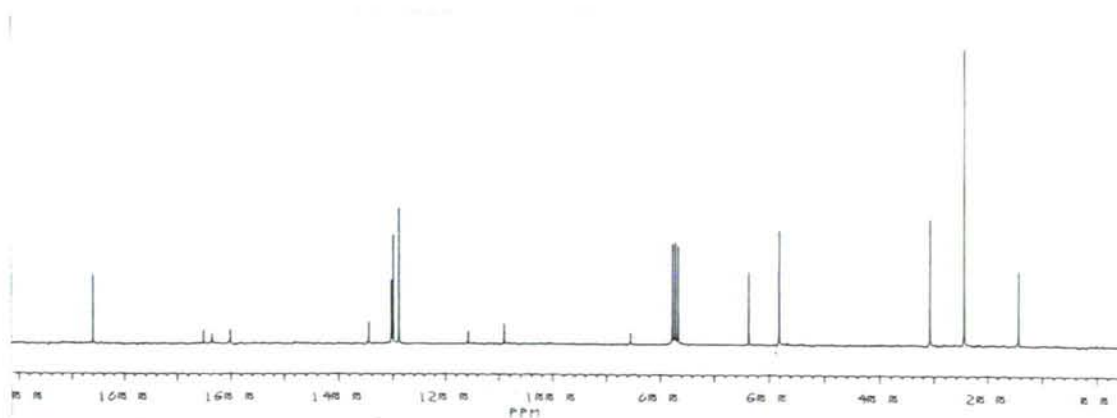
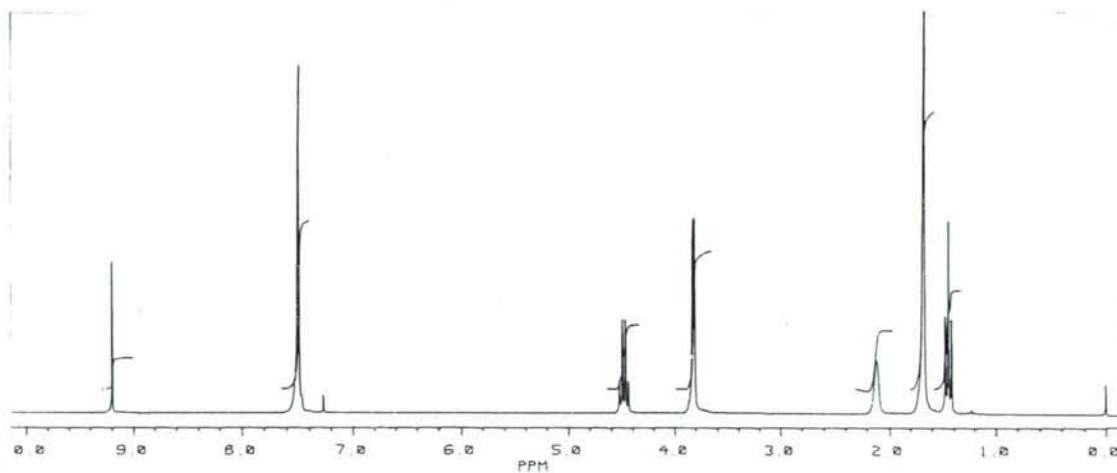


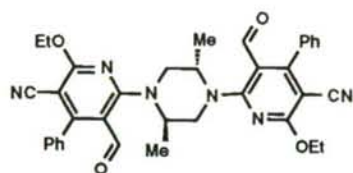


N-2-(3-azabicyclo[3,2,2]nonil)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 108k.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.68 (8H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.11 (2H, sa, NCH_2CH); 3.82 (4H, d, $J = 3.9$ Hz, NCH_2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.49 (5H, s, Ph); 9.19 (1H, s, CHO).

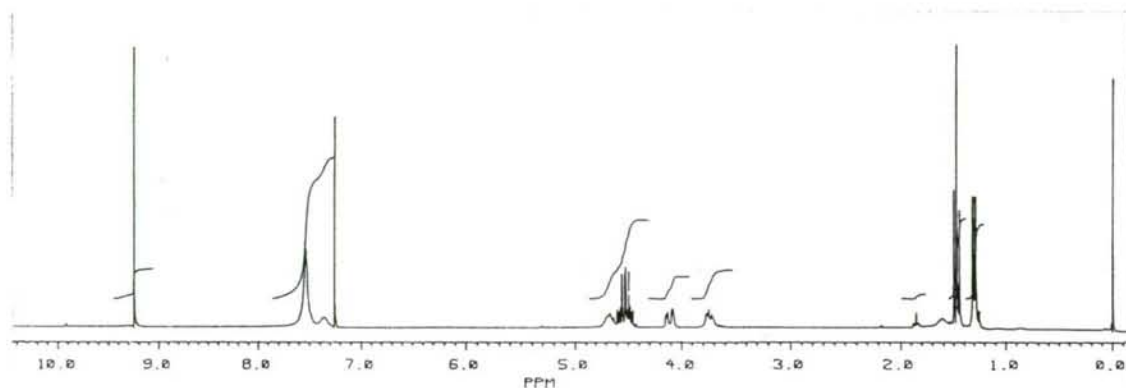
RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 24.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 30.7 (NCH_2CH); 58.1 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.4, 109.0, 160.0, 163.5, 165.1 (Py); 115.7 (CN); 128.7, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 186.0 (CHO).

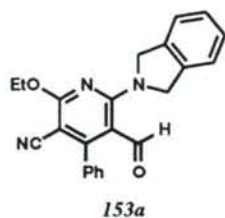




N,N-1,4-bis-(3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridin-6-il)-trans-2,5-dimetilpiperazina 118b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.30 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, NCHCH_3); 1.47 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.71-3.78 (2H, m, NCHax); 4.10 (2H, dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, NCHec); 4.45-4.60 (4H, m, OCH_2); 4.60-4.75 (2H, m, NCHCH_3); 7.30-7.40 (2H, m, Ph); 7.50-7.60 (8H, m, Ph); 9.23 (2H, s, CHO).

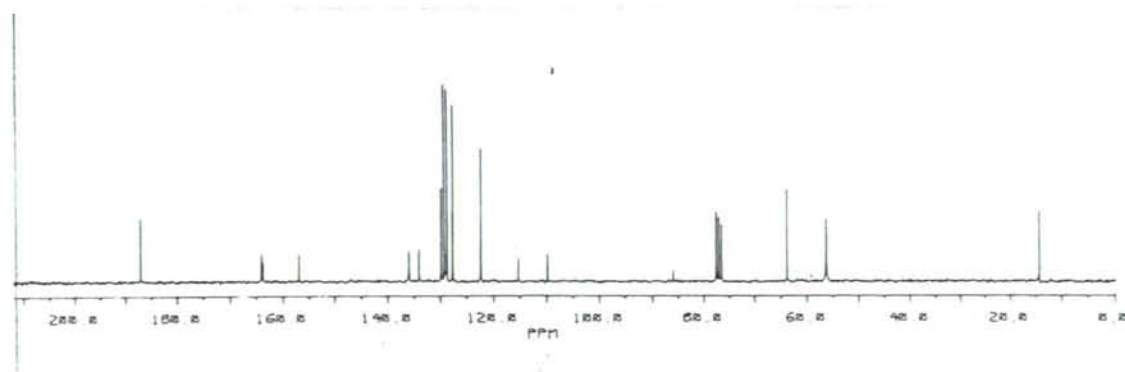
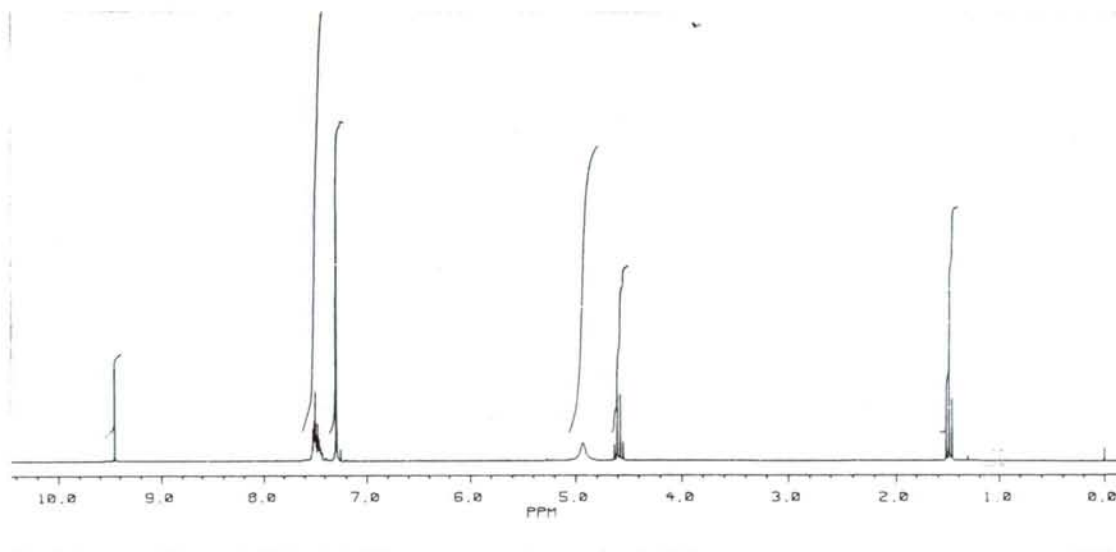


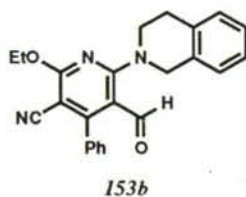


3-ciano-N-6-(1,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 153a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 4.59 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.93 (4H, sa, NCH_2); 7.29 (4H, s, CH_2Ph); 7.45-7.52 (5H, m, PyPh); 9.45 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 56.2 (NCH_2); 63.7 (OCH_2); 85.9, 109.5, 156.8, 163.6, 163.9 (Py); 115.2 (CN); 122.3, 127.6, 135.9 (CH_2Ph); 128.7, 129.3, 129.8, 134.0 (PyPh); 187.1 (CHO).

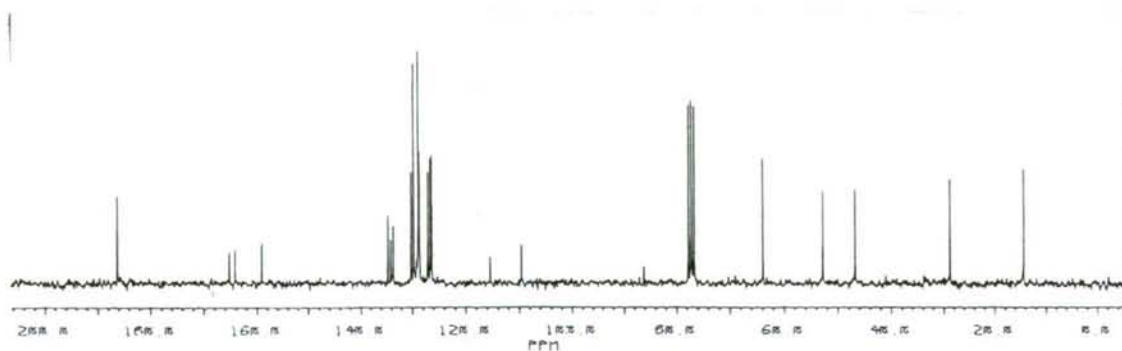
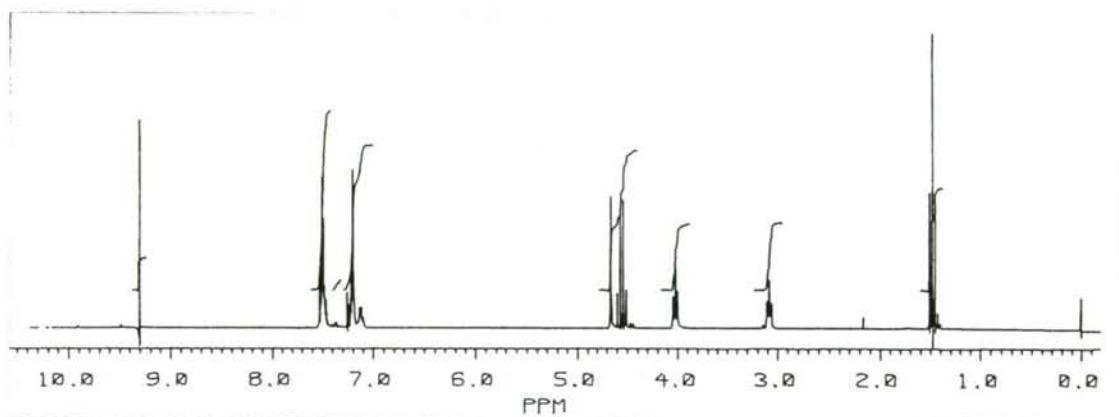


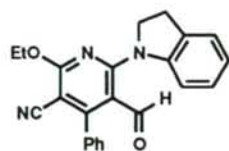


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-yl)piridina 153b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.08 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, NCH_2CH_2); 4.02 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, NCH_2CH_2); 4.55 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.65 (2H, s, NCH_2Ph); 7.10-7.19 (1H, m, CH_2Ph); 7.20-7.25 (3H, m, CH_2Ph); 7.46-7.52 (5H, m, PyPh); 9.30 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 28.7 (NCH_2CH_2); 46.8 (NCH_2CH_2); 52.7 (NCH_2Ph); 63.8 (OCH_2); 86.1, 109.5, 159.0, 164.1, 165.2 (Py); 115.4 (CN); 126.3, 126.6, 127.0, 128.6, 133.6, 134.7 (CH_2Ph); 128.8, 129.7, 130.2, 134.1 (PyPh); 186.2 (CHO).



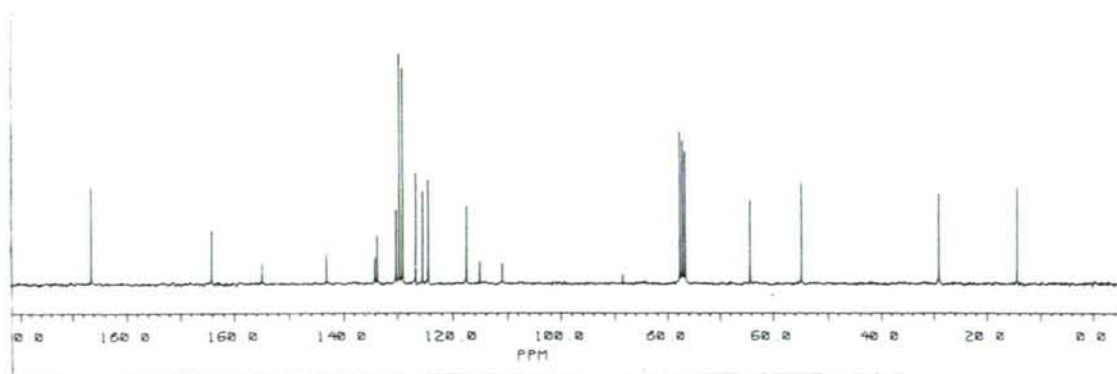
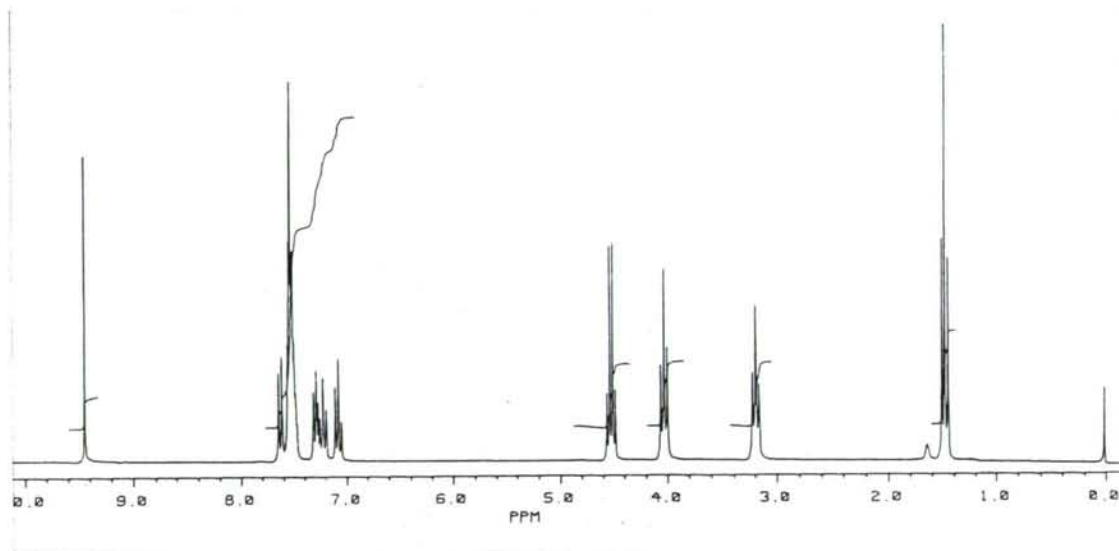


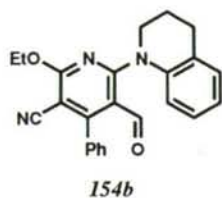
154a

3-ciano-N-6-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 154a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.19 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, NCH_2CH_2); 3.99 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, NCH_2); 4.52 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.04-7.10 (2H, m, NPh); 7.18-7.31 (2H, m, NPh); 7.47-7.56 (5H, m, PyPh); 7.61-7.64 (1H, m, NPh); 9.44 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 28.9 (NCH_2CH_2); 54.7 (NCH_2); 64.3 (OCH_2); 88.3, 110.8, 154.8, 164.0 (Py); 115.0 (CN); 117.3, 124.2, 125.1, 126.5, 133.4, 143.0 (NPh); 128.8, 129.4, 130.1, 133.9 (PyPh); 186.3 (CHO).

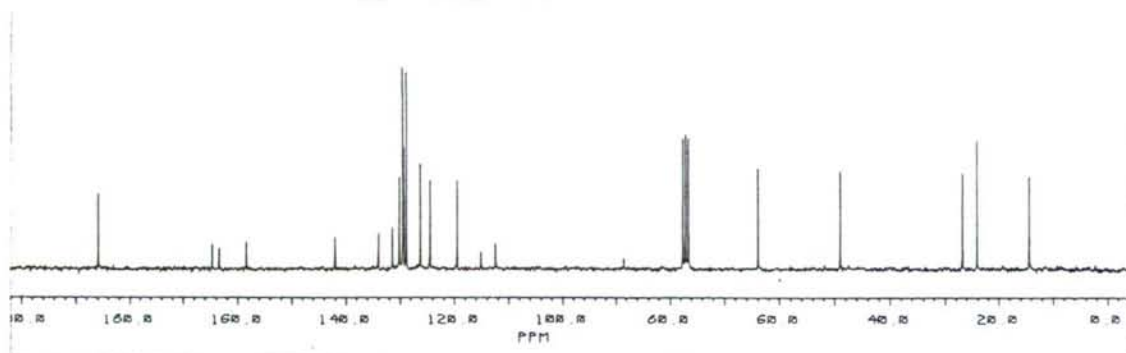
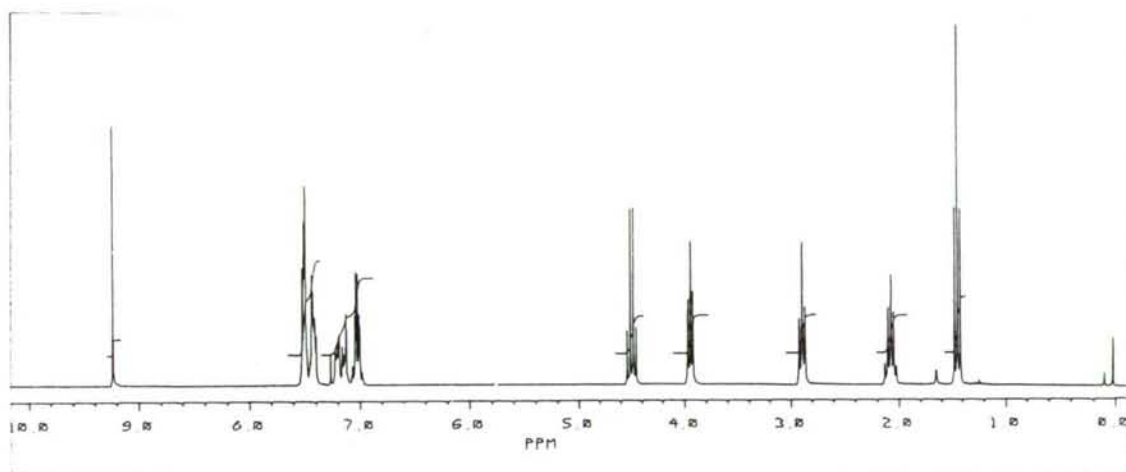


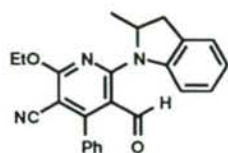


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-N-6-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)piridina 154b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.07 (2H, m-tt, $J = \sim 6.6, 6.4$ Hz, NCH_2CH_2); 2.89 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2Ph); 3.94 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, NCH_2); 4.49 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.97-7.22 (4H, m, NPh); 7.39-7.52 (5H, m, PyPh); 9.24 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 23.9 (NCH_2CH_2); 26.6 (CH_2Ph); 48.9 (NCH_2); 63.8 (OCH_2); 88.4, 112.3, 158.3, 163.3, 164.6 (Py); 115.0 (CN); 119.3, 124.3, 126.1, 129.3, 131.2, 141.8 (NPh); 128.7, 129.3, 129.9, 133.8 (PyPh); 185.8 (CHO).



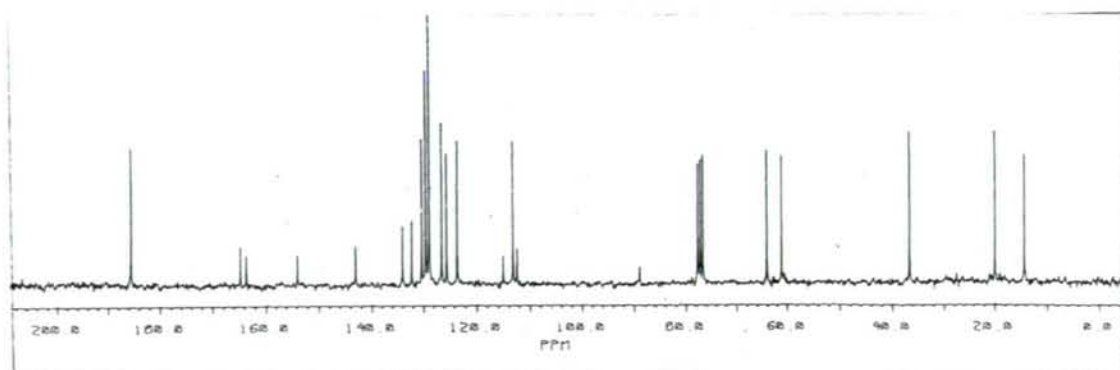
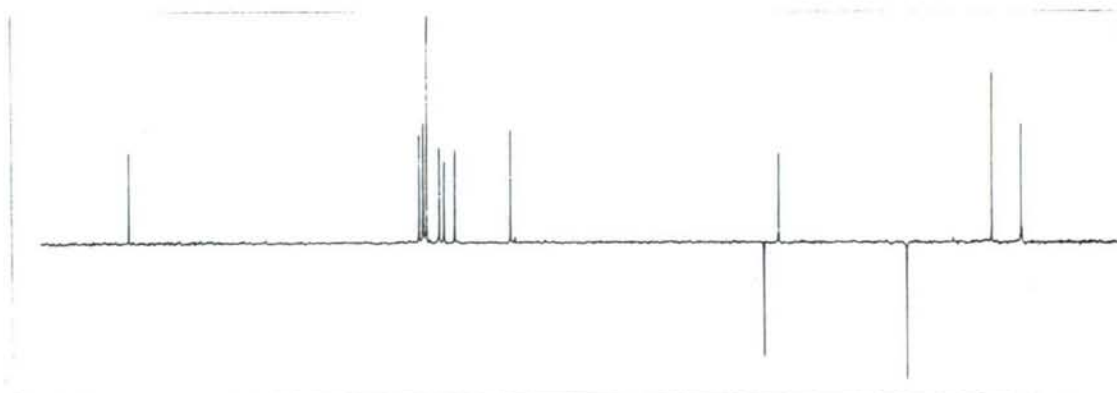
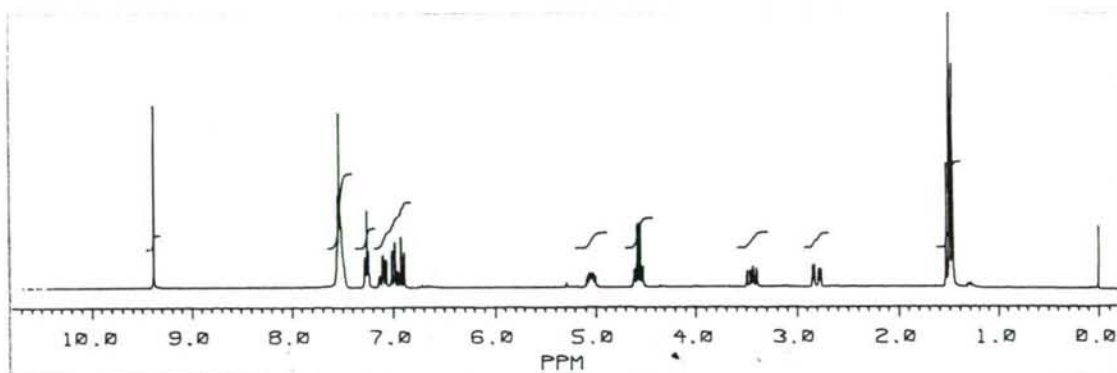


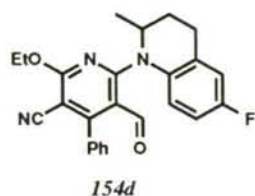
154c

3-ciano-N-6-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenil-5-formilpiridina 154c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, NCHCH_3); 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.79 (2H, dd, $J = 15.3, 4.6$ Hz, PhCH_2); 3.43 (1H, dd, $J = 15.3, 8.4$ Hz, PhCH_2); 4.52 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.99-5.07 (1H, m, NCH); 6.89-7.05 (2H, m, NPh); 7.05-7.09 (1H, m, NPh); 7.23-7.27 (1H, m, NPh); 7.48-7.56 (5H, m, PyPh); 9.38 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 18.9 (NCHCH_3); 36.5 (CH_2Ph); 60.8 (NCH); 63.9 (OCH_2); 88.8, 112.2, 153.8, 163.5, 164.6 (Py); 114.9 (CN); 113.0, 123.3, 125.4, 126.3, 132.1, 142.8 (NPh); 128.7, 129.4, 130.1, 133.9 (PyPh); 185.5 (CHO).

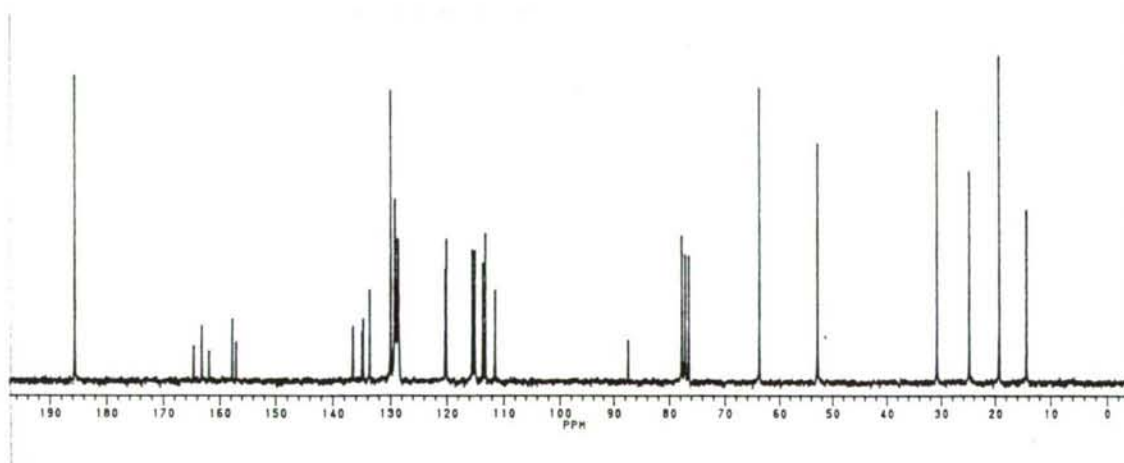
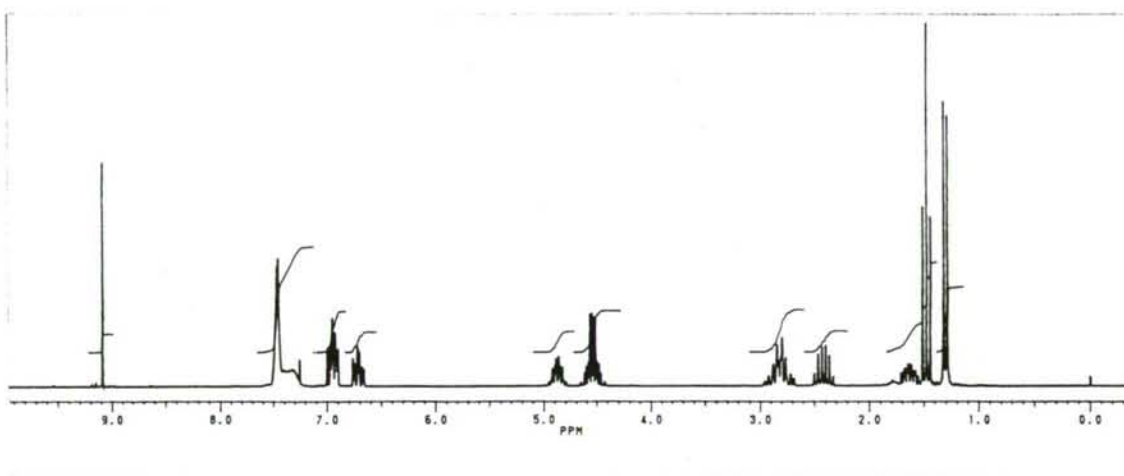


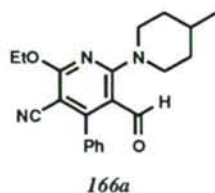


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-N-(6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquino-1-il)-5-formilpiridina 154d

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.31 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, NCHCH_3); 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.57-1.72 (1H, m); 2.35-2.49 (1H, m); 2.70-2.94 (2H, m); 4.06-4.64 (2H, m, OCH_2); 4.81-4.94 (1H, m, NCH); 6.71 (1H, td, $J = -8.5, 2.9$ Hz, FPh); 6.91-6.99 (2H, m, FPh); 7.39-7.52 (5H, m, PyPh); 9.09 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 19.1 (NCHCH_3); 24.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 30.5 (CH_2Ph); 52.6 (NCH); 63.8 (OCH_2); 87.5, 111.6, 157.8, 163.0, 164.6 (Py); 115.0 (CN); 113.2 (d, $J = 22.8$ Hz, FCorto); 115.1 (d, $J = 22.2$ Hz, FCorto); 120.2 (d, $J = 8.2$ Hz, FCmeta); 134.7 (d, $J = 7.2$ Hz, FCmeta); 136.5 (FCpara); 159.5 (d, $J = 244.2$ Hz, FCipso); 128.6, 129.1, 129.8, 133.7 (PyPh); 185.6 (CHO).

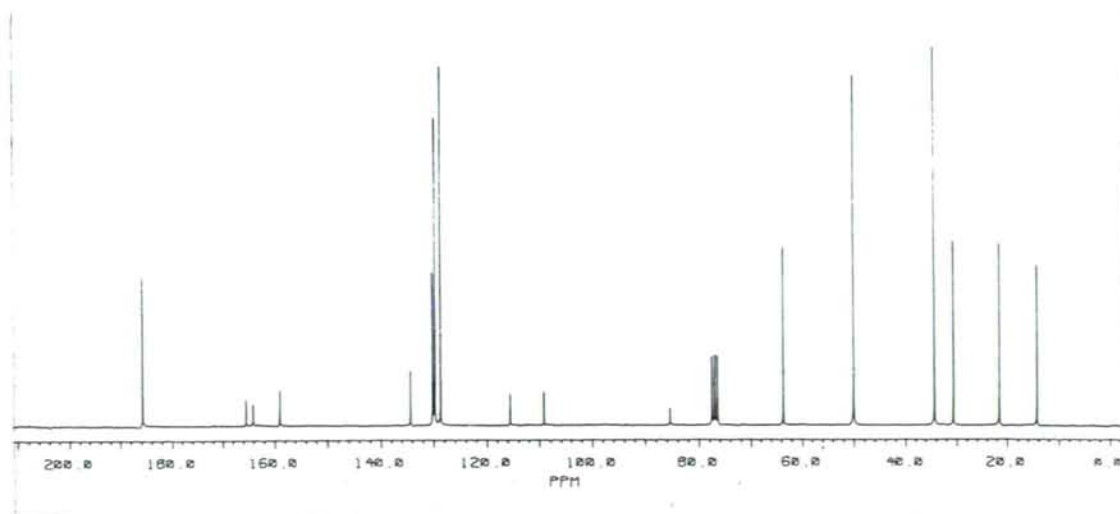
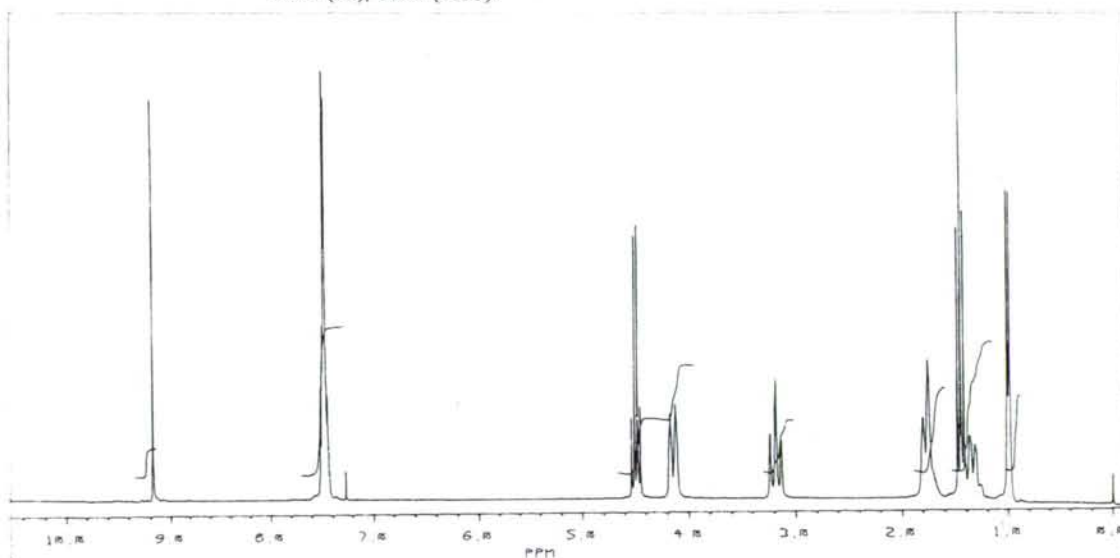


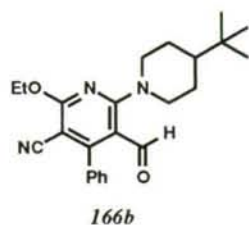


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-metilpiperidino)piridina 166a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0.98 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, CHCH_3); 1.30-1.36 (1H, m, HCCH_3); 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.70-1.79 (4H, m, NCH_2CH_2); 3.15 (2H, td, $J = 13.3, 2.5$ Hz, NCHax); 4.13 (2H, da, $J = \sim 13.3$ Hz, NCHec); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.42-7.51 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 21.5 (HCCH_3); 30.5 (HCCH_3); 34.3 (NCH_2CH_2); 50.0 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.4, 109.1, 158.9, 164.1, 165.4 (Py); 115.6 (CN); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO).

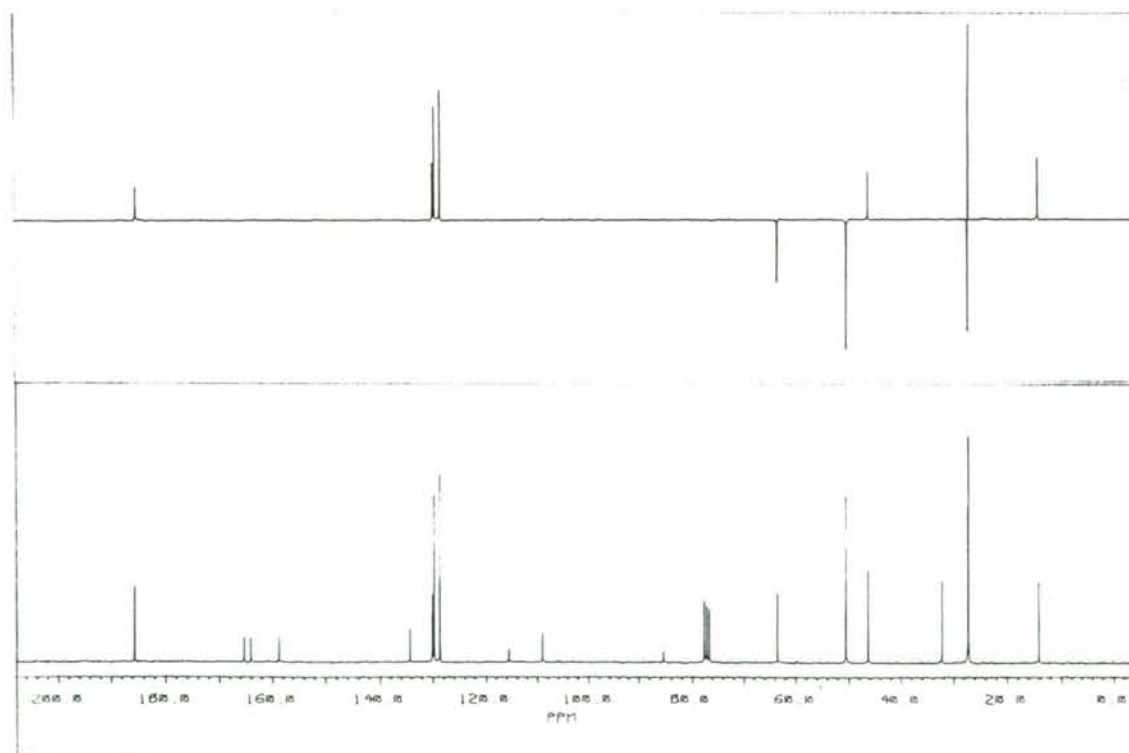
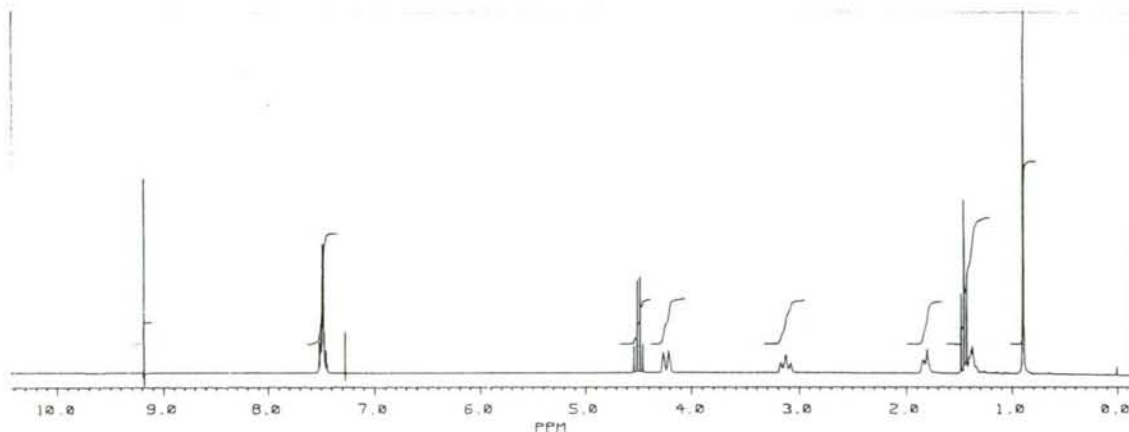


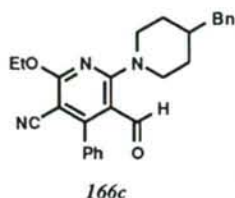


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-tert-butilpiperidino)piridina 166b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0.89 (9H, s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 1.33-1.44 (3H, m, $\text{H}_{\text{ax}}\text{CH}^t\text{Bu}$); 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.82 (2H, da, $J = 9.6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 3.12 (2H, td, $J = 12$, 2.5 Hz, NCH_{ax}); 4.23 (2H, da, $J = 13$ Hz, NCH_{ec}); 4.47 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.44-7.50 (5H, m, Ph); 9.18 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.2 (NCH_2CH_2); 32.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 46.3 ($\text{H}_{\text{C}}^t\text{Bu}$); 50.4 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 85.4, 109.1, 158.7, 164.1, 165.3 (Py); 115.5 (CN); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO).

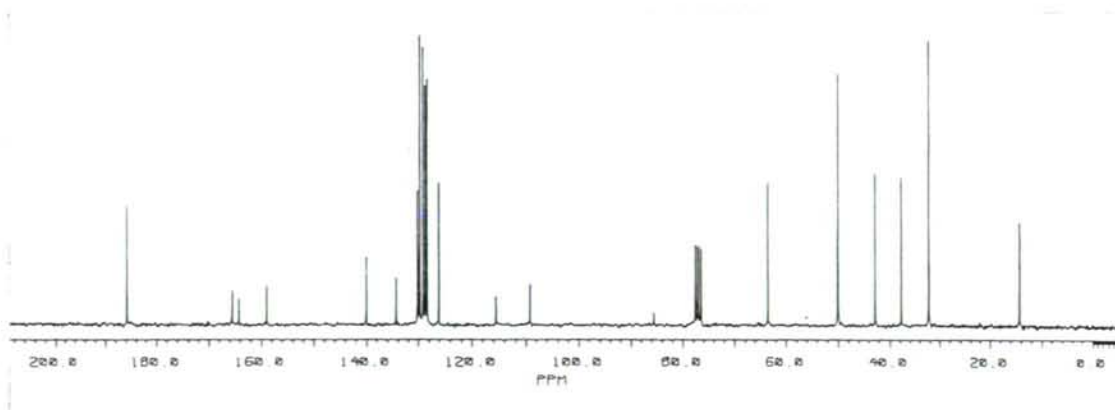
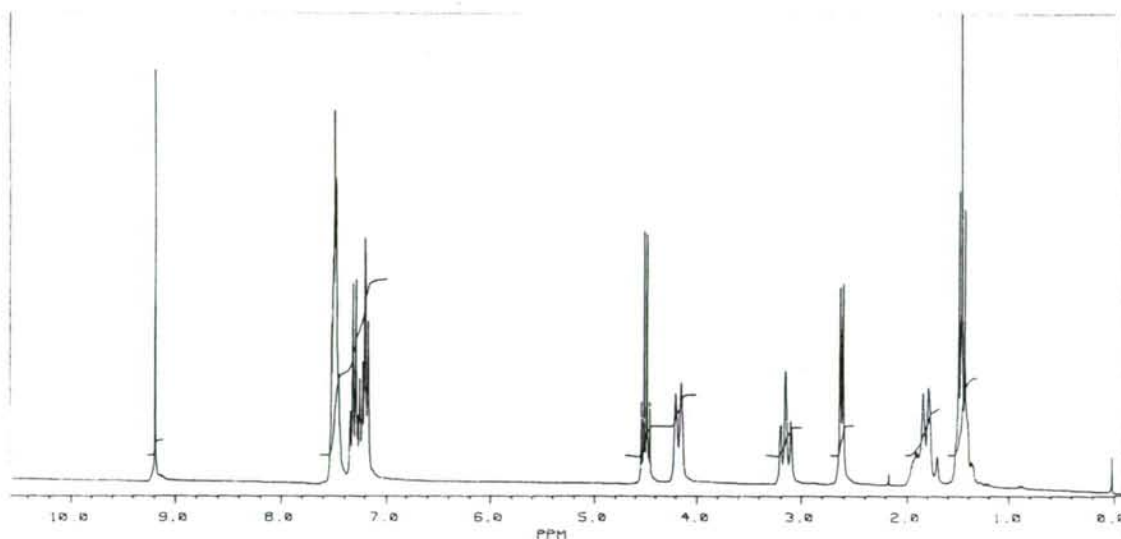


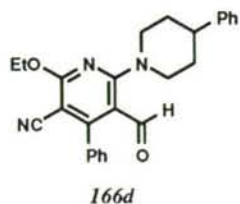


2-(4-benzilpiperidino)-5-ciano-6-etoxi-4-fenil-3-formilpiridina 166c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.35-1.55 (2H, m, NCH_2CHax); 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.80 (2H, da, $J = 13.0$ Hz, NCH_2CHec); 1.80-1.98 (1H, m, HCBn); 2.61 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, HCCH_2Ph); 3.17 (2H, td, $J = 13.0, 2.0$ Hz, NCHax); 4.15 (2H, da, $J = 13.0$ Hz, NCHec); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.16-7.34 (5H, m, CH_2Ph); 7.43-7.52 (5H, m, PyPh); 9.19 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 32.2 (NCH_2CH_2); 37.7 (HCBn); 42.7 (HCCH_2Ph); 49.9 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 85.5, 109.2, 158.9, 164.2, 165.5 (Py); 115.5 (CN); 126.0, 128.3, 129.0, 139.9 (Bn); 128.7, 129.7, 130.1, 134.3 (Ph); 185.7 (CHO).

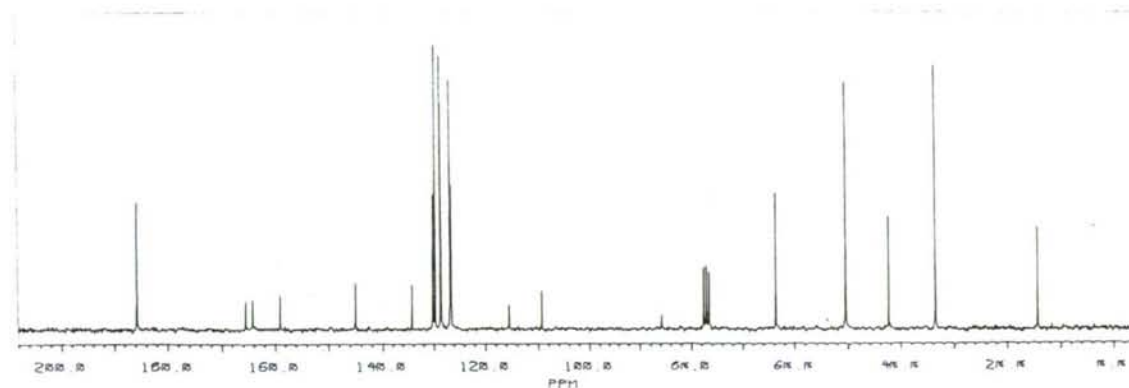
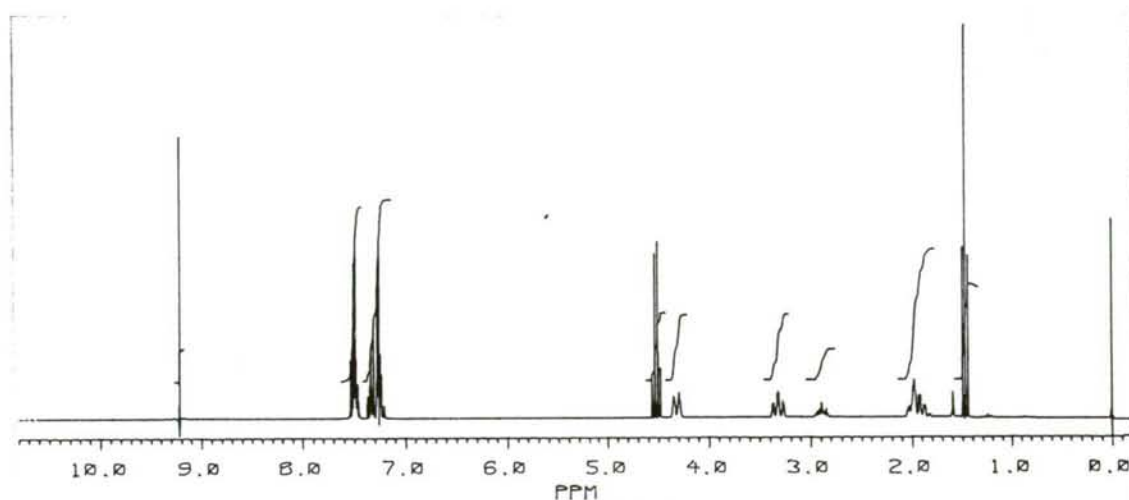


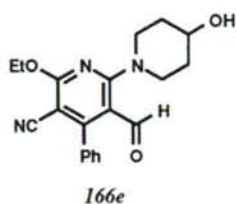


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-N-6-(4-fenilpiperidino)-5-formilpiridina 166d.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.82-2.10 (4H, m, NCH_2CH_2); 2.61 (1H, m, HCPh); 3.33 (2H, td, $J = 13.3, 3.1$ Hz, NCHax); 4.33 (2H, da, $J = 13.3$ Hz, NCHec); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.20-7.38 (5H, m, HCPh); 7.46-7.54 (5H, m, PyPh); 9.24 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 33.4 (NCH_2CH_2); 42.3 (HCPh); 50.4 (NCH_2); 63.6 (OCH_2); 85.8, 109.3, 159.0, 164.2, 165.5 (Py); 115.4 (CN); 126.5, 126.8, 128.5, 145.0 (HCPh); 128.6, 129.7, 130.1, 134.3 (PyPh); 185.8 (CHO).

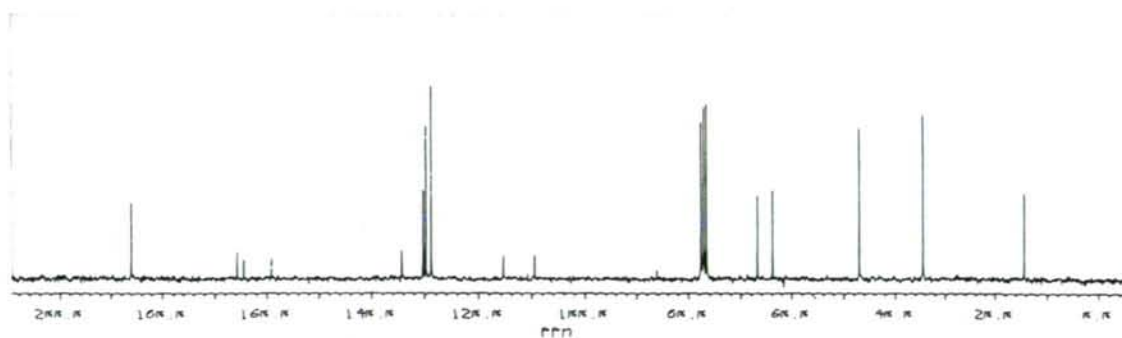
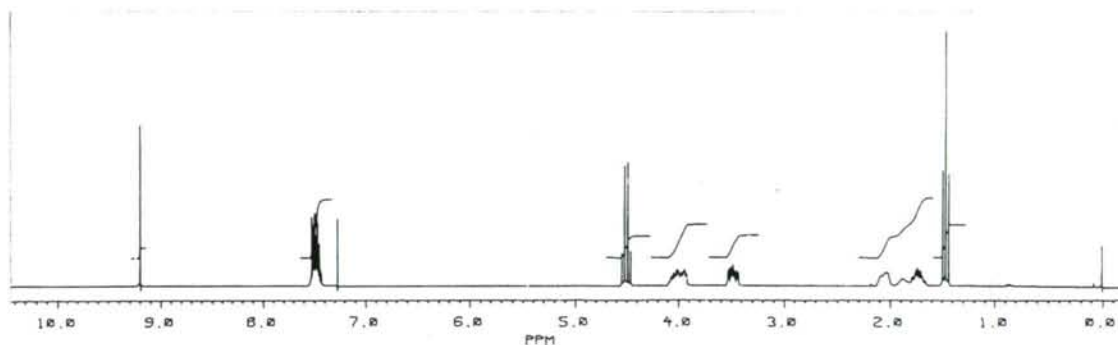


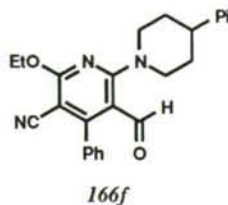


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-hidroxipiperidino)piridina 166e.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.68-1.73 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ax}$); 1.98-2.15 (3H, m, $\text{HCOH} + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ec}$); 3.46 (2H, ddd, $J = 13.0, 8.8, 3.4$ Hz, NCH_2ax); 3.90-4.02 (3H, m, $\text{HCOH} + \text{NCH}_2\text{ec}$); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.42-7.51 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 34.2 (NCH_2CH_2); 46.8 (NCH_2); 63.5 (OCH_2); 66.6 (HCOH); 86.0, 109.3, 159.1, 164.2, 165.6 (Py); 115.4 (CN); 128.7, 129.7, 130.2, 134.2 (Ph); 185.9 (CHO).

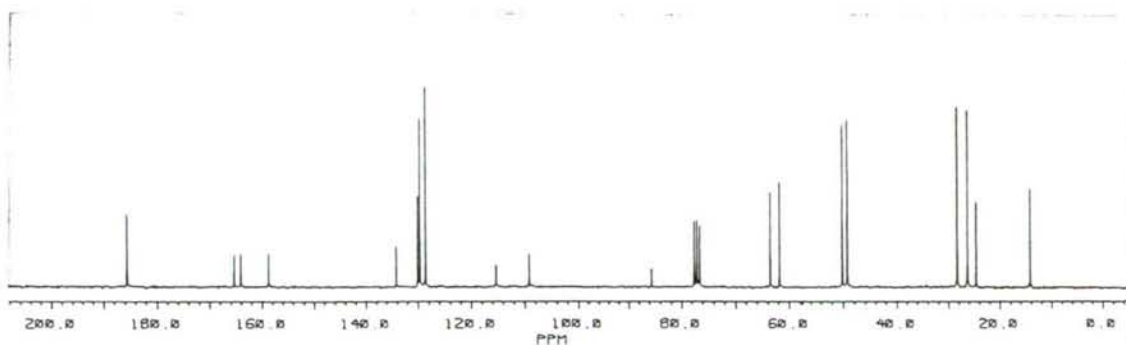
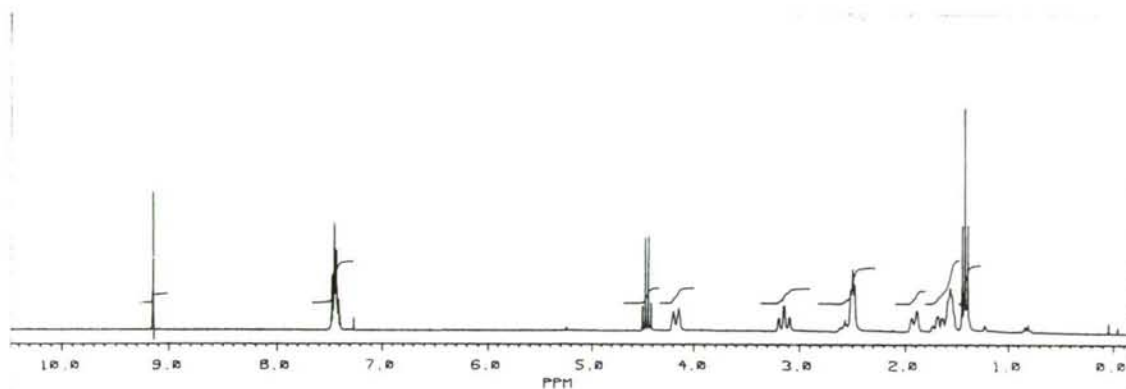


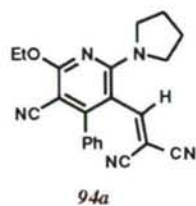


3-ciano-2-etoxi-4-fenil-5-formil-6-(4-piperidinopiperidino)piridina 166f.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.50-1.60 (6H, m, $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.70 (2H, cd, $J = 12.0, 3.5$ Hz, $\text{PyNCH}_2\text{CH}_2\text{ax}$); 1.93 (2H, da, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{ec}$); 2.50-2.54 (4H, m, HCNCH_2); 2.59 (1H, tt, $J = 3.6, 11.2$ Hz, HCPi); 3.16 (2H, td, $J = 13.4, 2.1$ Hz, PyNCH_2ax); 4.19 (2H, da, $J = 13.4$ Hz, PyNCH_2ec); 4.47 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.41-7.50 (5H, m, Ph); 9.17 (1H, s, CHO).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 24.6 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.3 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2$); 28.2 ($\text{PyNCH}_2\text{CH}_2$); 49.3 (HCNCH_2); 50.2 (PyNCH_2); 61.9 (HCPi); 63.5 (OCH_2); 85.7, 109.2, 158.8, 164.1, 165.4 (Py); 115.4 (CN); 128.7, 129.7, 130.1, 134.2 (Ph); 185.8 (CHO).

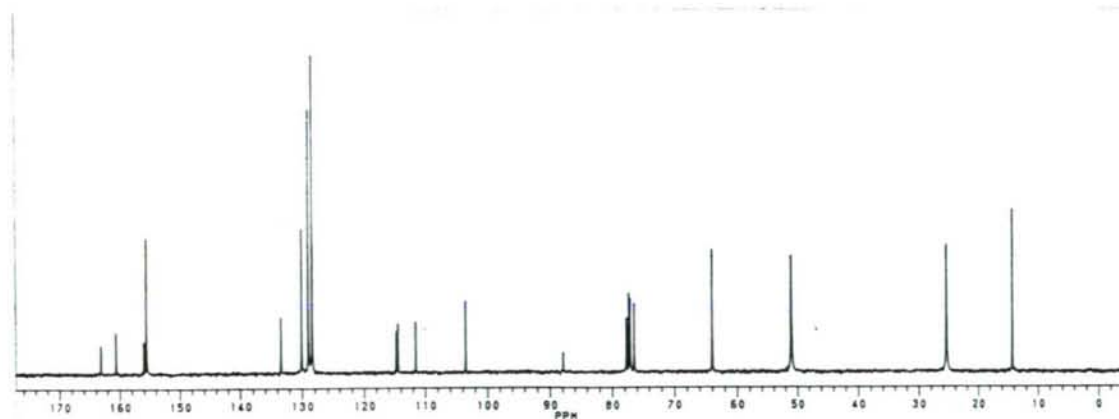
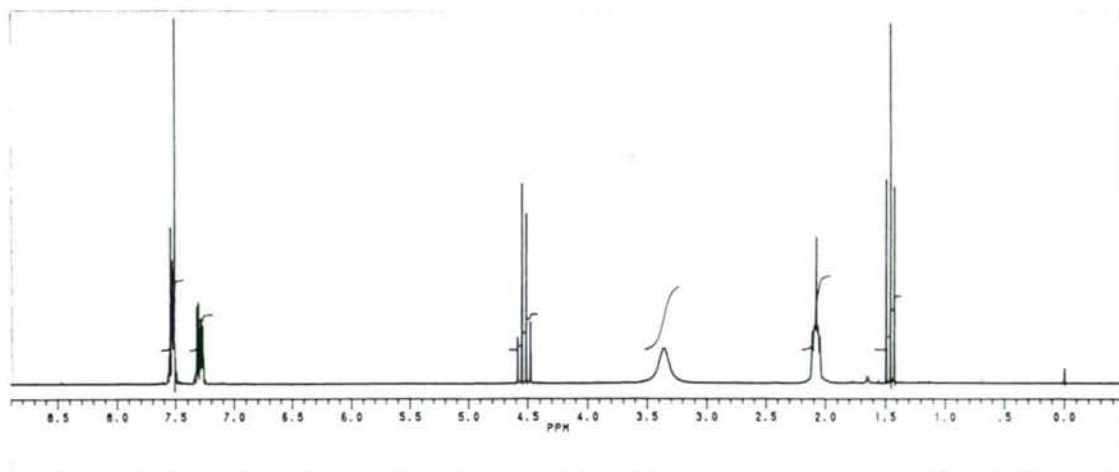


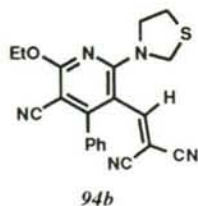


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(1-pirrolidinil)piridina 94a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.06-2.13 (4H, m, NCH_2CH_2); 3.35-3.40 (4H, m, NCH_2); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.26-7.31 (2H, m, Ph); 7.51-7.54 (3H, m, Ph); 7.51 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 25.3 (NCH_2CH_2); 52.0 (NCH_2); 63.4 (OCH_2); 88.1, 103.6, 156.3, 160.8, 163.4 (Py); 111.7 (PyCN); 114.5, 114.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.2, 130.2, 133.6 (Ph); 155.8 ($\text{HC}=\text{C}$).

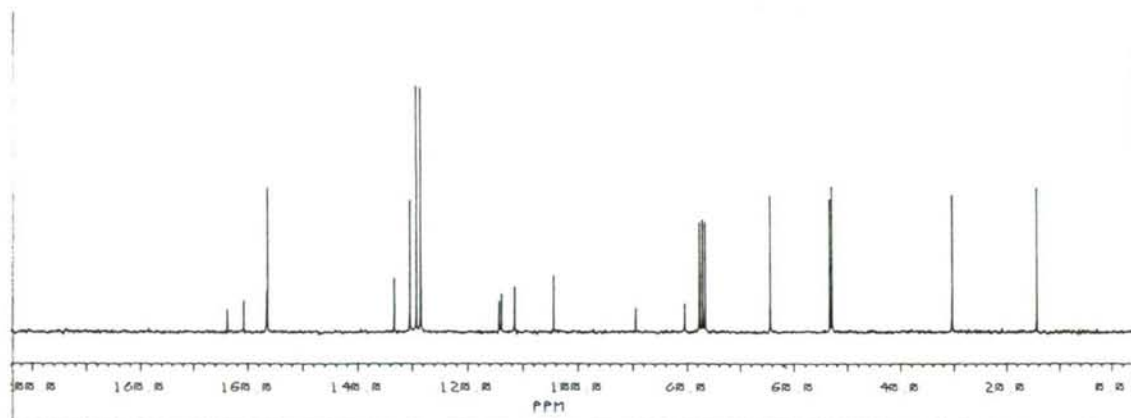
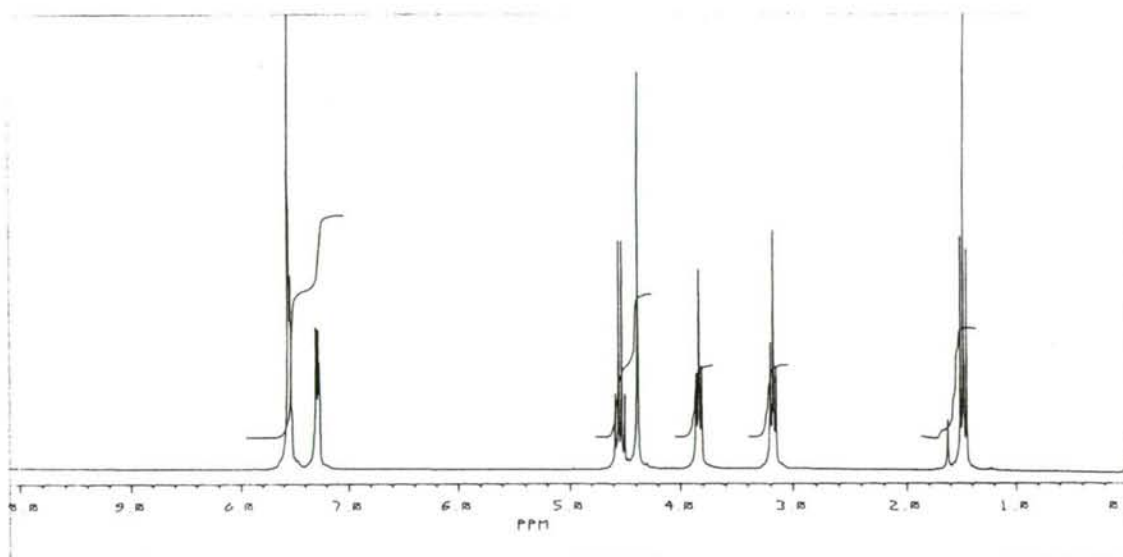


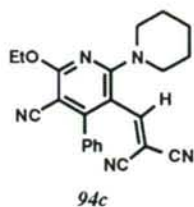


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-[1,3]tiazolidinilpiridina 94b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.17 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, SCH_2CH_2); 3.96 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, NCH_2CH_2); 4.38 (2H, s, NCH_2S); 4.53 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.26-7.30 (2H, m, Ph); 7.52-7.55 (3H, m, Ph); 7.55 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 30.3 (SCH_2CH_2); 52.9 (NCH_2CH_2); 53.3 (SCH_2N); 64.3 (OCH_2); 80.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 89.4, 104.3, 156.6, 160.7, 163.7 (Py); 111.4 (PyCN); 113.7, 114.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.3, 130.4, 133.3 (Ph); 156.4 ($\text{HC}=\text{C}$).

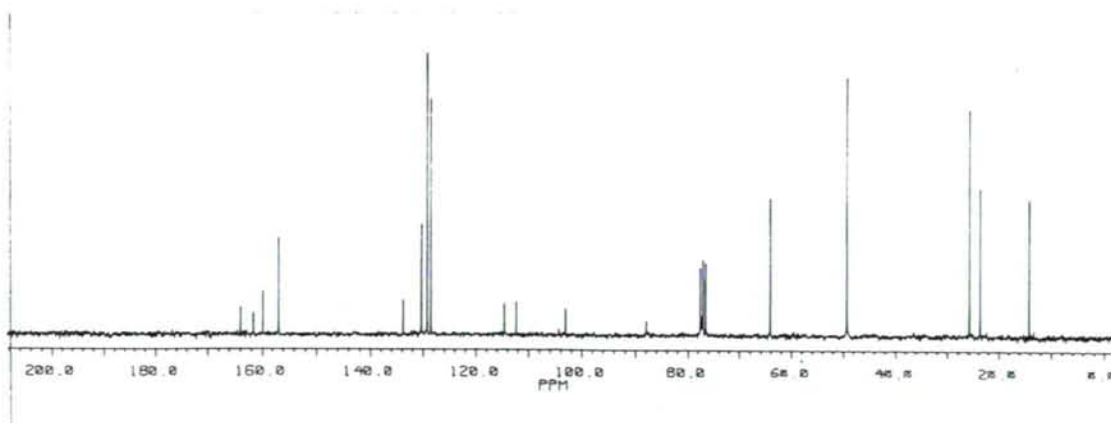
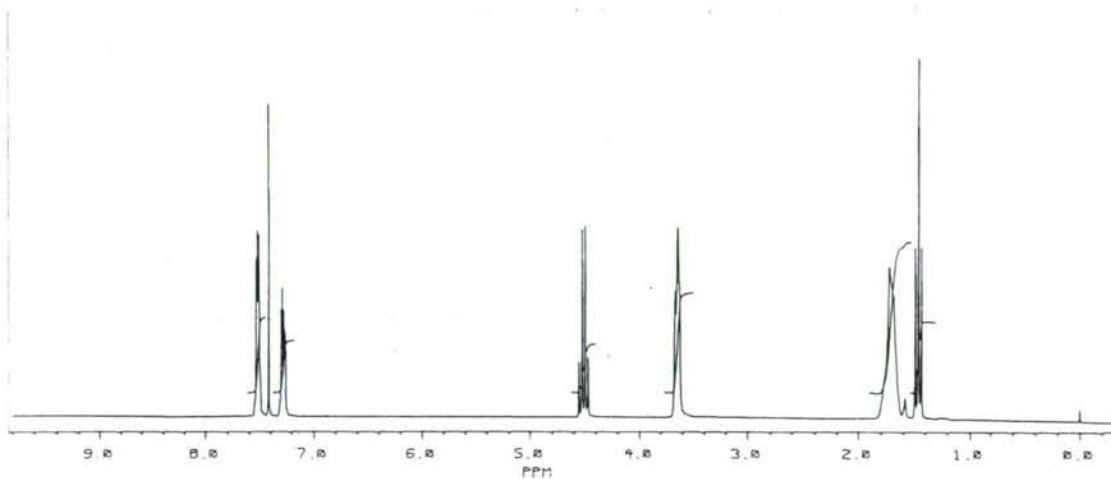


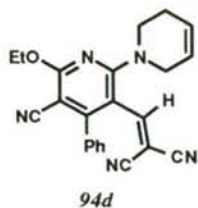


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-piperidinopiridina 94c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.69-1.73 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.64 (4H, sa, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.29 (2H, m, Ph); 7.42 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.49-7.53 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 23.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.8 (NCH_2CH_2); 49.2 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 75.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 87.8, 103.0, 159.8, 161.5, 163.8 (Py); 112.3 (PyCN); 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.1, 130.2, 133.7 (Ph); 156.8 ($\text{HC}=\text{C}$).

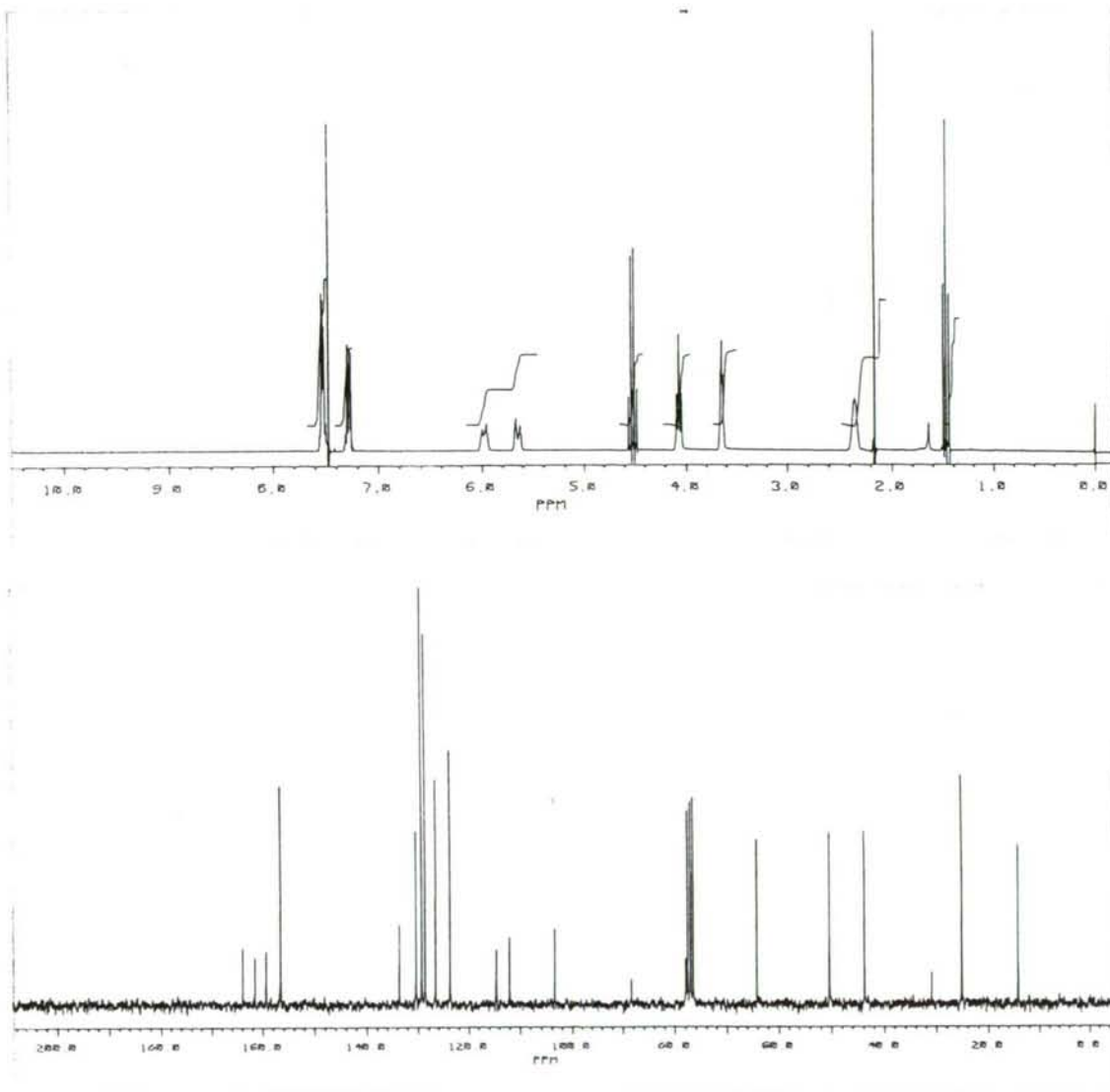


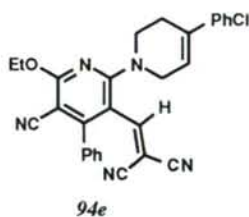


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-yl)piridina 94d.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.35-2.37 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.63-3.66 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.04-4.09 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{HC=}$); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.62-5.68 (1H, m, HC=CH); 5.95-5.99 (1H, m, HC=CH); 7.27-7.31 (2H, m, Ph); 7.47 (1H, s, HC=C(CN)_2); 7.50-7.56 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 25.0 (NCH_2CH_2); 43.8 (NCH_2CH_2); 50.3 (NCH_2CH); 64.1 (OCH_2); 77.9 (C(CN)_2); 88.3, 103.3, 159.3, 161.4, 163.8 (Py); 111.9 (PyCN); 114.4, 114.5 (C(CN)_2); 123.5, 126.4 (HC=CH); 128.5, 129.2, 130.3, 133.5 (Ph); 156.5 (HC=C(CN)_2).

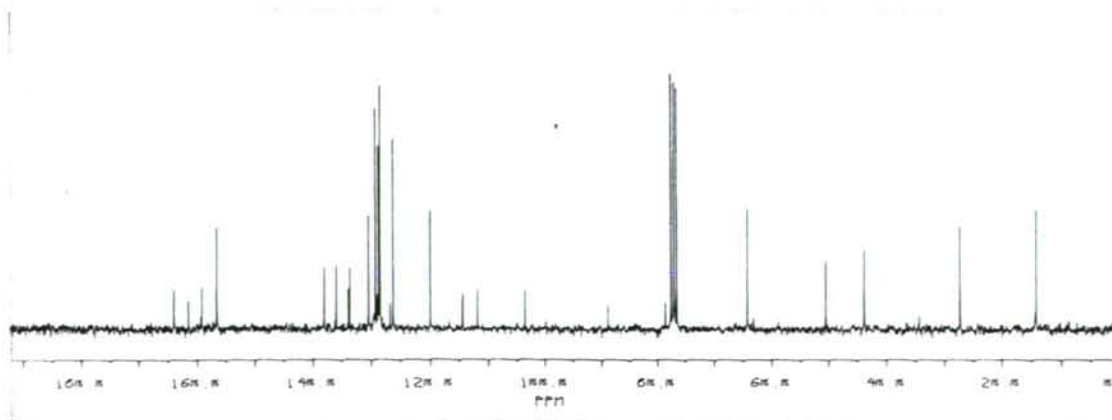
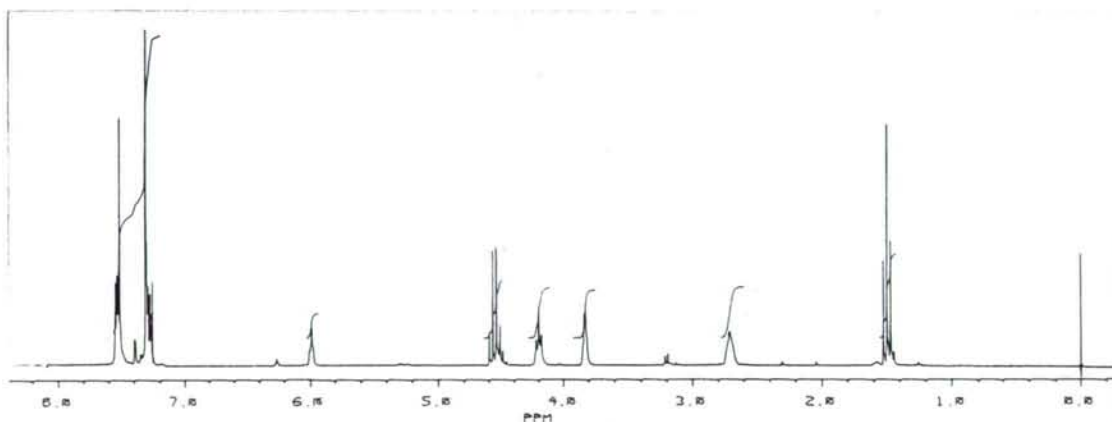


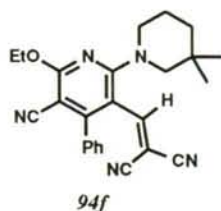


2-N-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-5-ciano-3-(2,2-dicianovinil)-6-etoxi-4-fenil-piridina 94e.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.70-2.77 (2H, sa, NCH_2CH_2); 3.82-3.84 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.17-4.21 (2H, m, NCH_2CH); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.97-6.00 (1H, sa, $\text{HC}=\text{CPh}$); 7.25-7.30 (2H, m, PyPh); 7.31 (4H, s, ClPh); 7.51-7.55 (3H, m, PyPh); 7.51 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 27.3 (NCH_2CH_2); 43.8 (NCH_2CH_2); 50.4 (NCH_2CH); 63.2 (OCH_2); 75.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.5, 159.1, 161.5, 163.9 (Py); 111.9 (PyCN); 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.7, 129.3, 130.2, 133.7 (PyPh); 119.9, 126.3, 128.8, 133.8, 135.9, 138.0 ($\text{HC}=\text{CPhCl}$); 156.6 ($\text{HC}=\text{C}$).

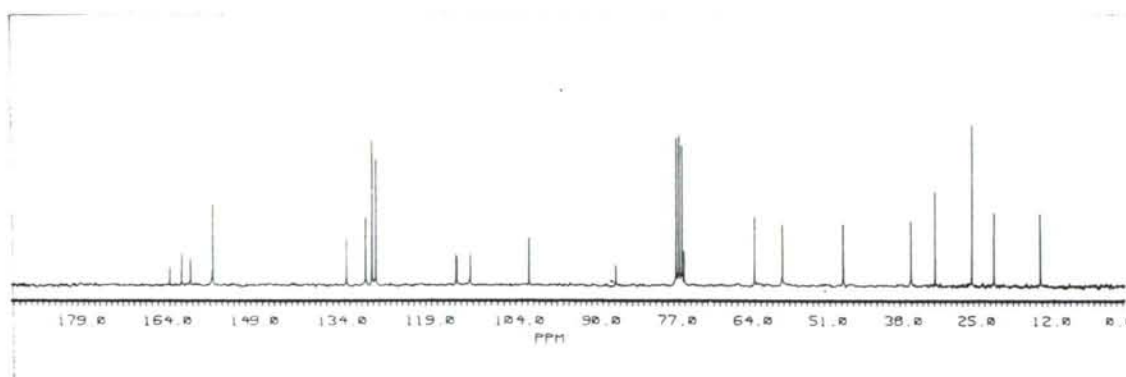
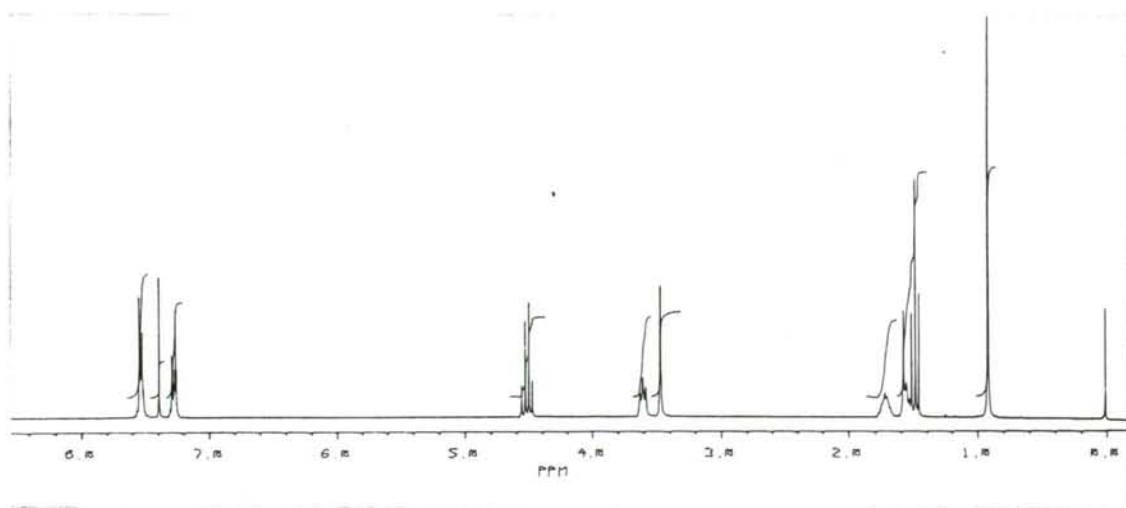


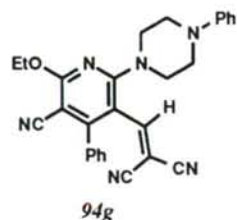


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-6-(3,3-dimetilpiperidino)-2-etoxipiridina **94f**.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0.92 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.51-1.55 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.69-1.73 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.47 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3.58-3.62 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.30 (2H, m, Ph); 7.52 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.53-7.55 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 22.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 32.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 37.0 (NCH_2CH_2); 48.7 (NCH_2CH_2); 59.3 ($\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 64.1 (OCH_2); 76.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 87.8, 102.7, 160.4, 161.9, 163.9 (Py); 112.5 (PyCN); 114.7, 114.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.6, 129.3, 130.3, 133.6 (Ph); 156.6 ($\text{HC}=\text{C}$).

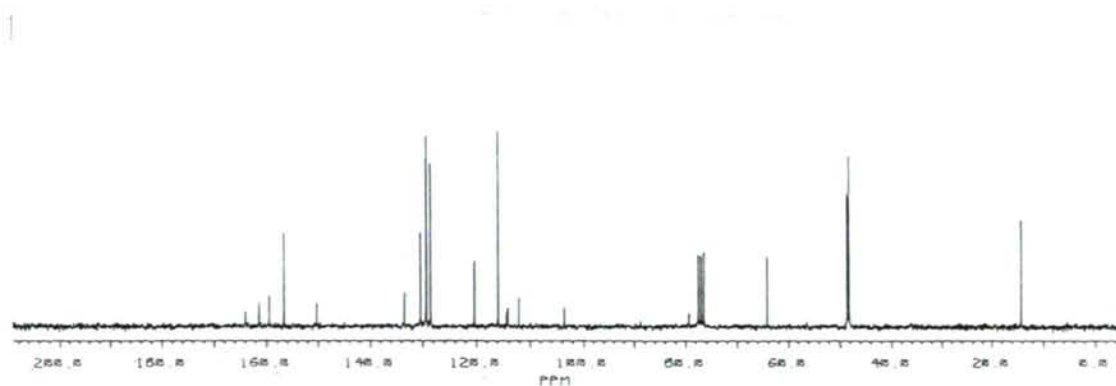
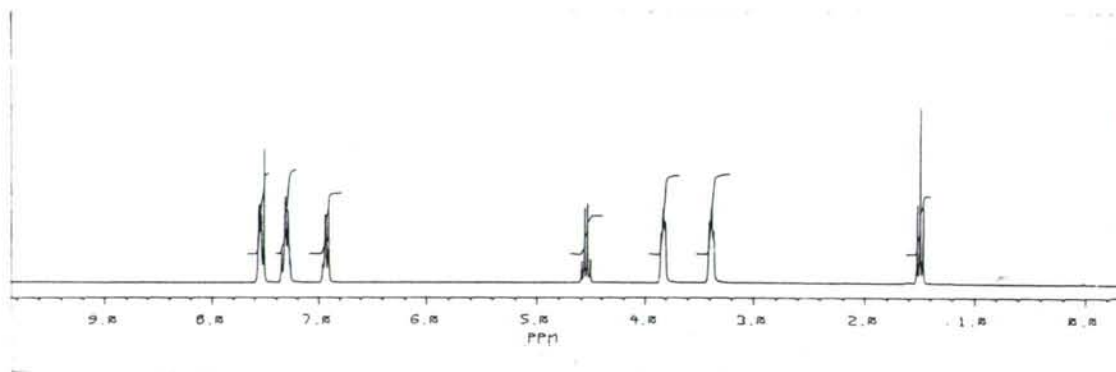


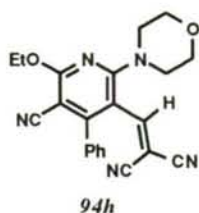


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(N-4-fenilpiperzino)piridina 94g.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.36-3.40 (4H, m, PhNCH_2); 3.80-3.84 (4H, m, PyNCH_2); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.90-6.95 (3H, m, PhN); 7.27-7.34 (2H+2H, m, PhN+PyPh); 7.51 (1H, s, HC=); 7.52-7.56 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 48.2, 48.5 (NCH_2); 64.8 (OCH_2); 79.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.6, 103.5, 159.5, 161.4, 163.9 (Py); 112.0 (PyCN); 114.1, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 115.8, 120.3, 129.3, 150.2 (NPh); 128.5, 129.3, 130.3, 133.5 (PyPh); 156.7 (HC=).

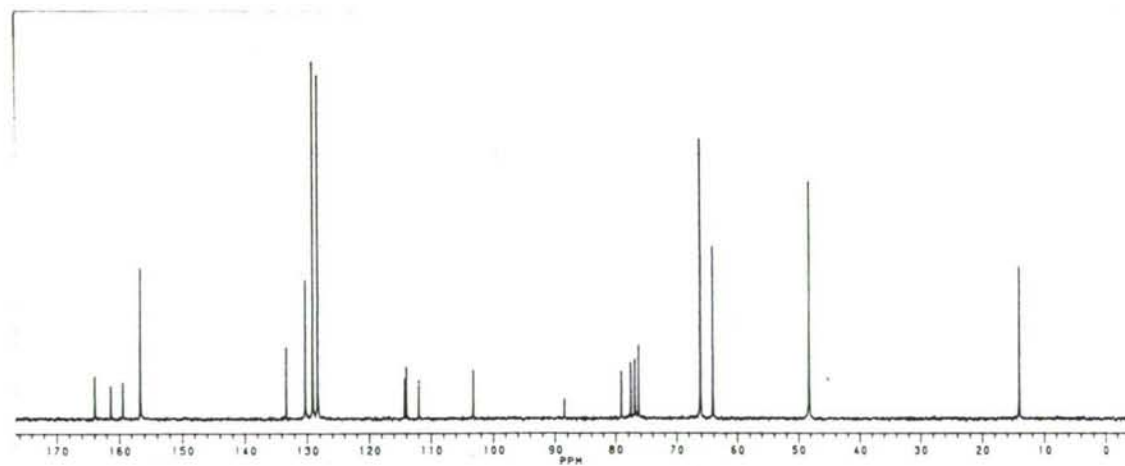
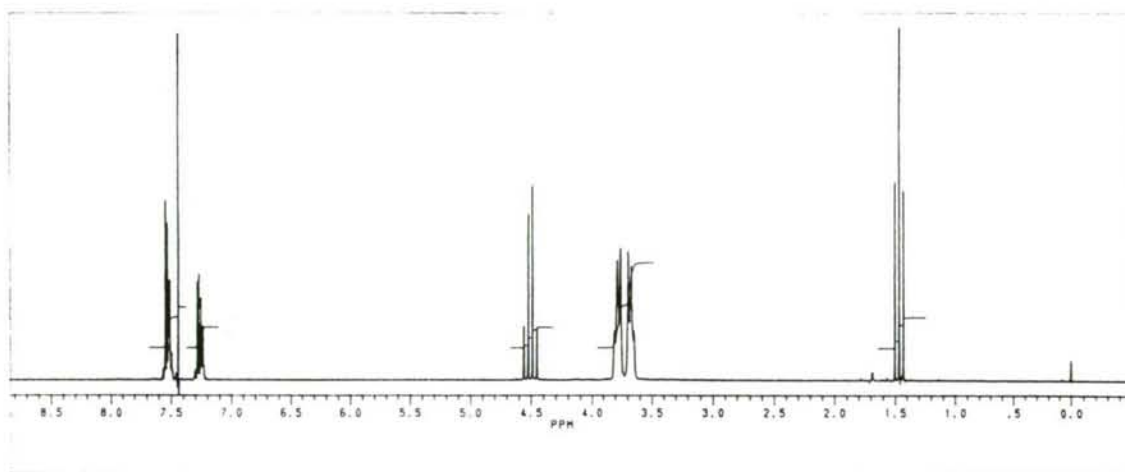


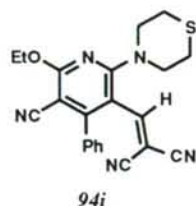


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-morfolinopiridina 94h.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.64-3.70 (4H, m, NCH_2); 3.75-3.81 (4H, m, OCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.23-7.27 (2H, m, Ph); 7.44 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.50-7.54 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 48.4 (NCH_2); 64.1 (OCH_2CH_3); 66.3 (OCH_2); 79.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.5, 159.6, 161.4, 164.0 (Py); 112.1 (PyCN); 114.0, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.3, 130.4, 133.4 (Ph); 156.6 ($\text{HC}=\text{C}$).

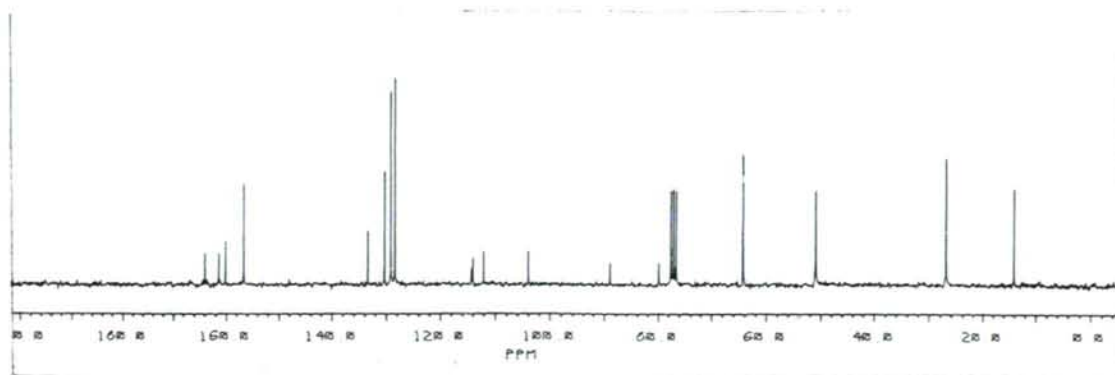
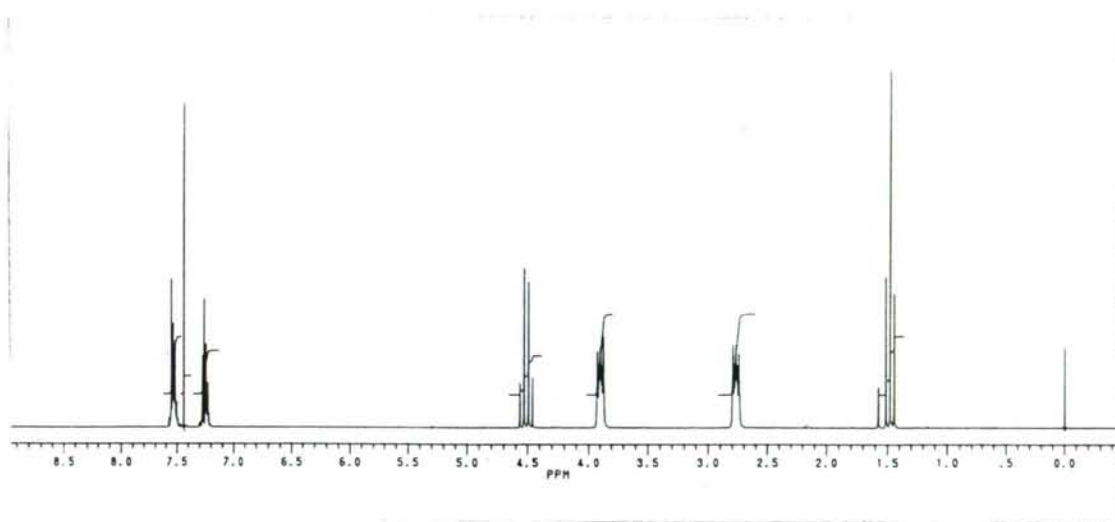


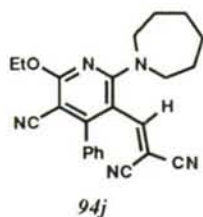


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-tiomorfolinopiridina 94i.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.76 (4H, sa, SCH_2); 3.87 (4H, m, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 7.21-7.28 (2H, m, Ph); 7.44 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.11-7.55 (5H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 26.9 (SCH_2); 50.9 (NCH_2); 64.2 (OCH_2); 79.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.8, 103.9, 160.1, 161.3, 163.9 (Py); 111.9 (PyCN); 113.9, 114.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.2, 130.3, 133.4 (Ph); 156.6 ($\text{HC}=\text{C}$).

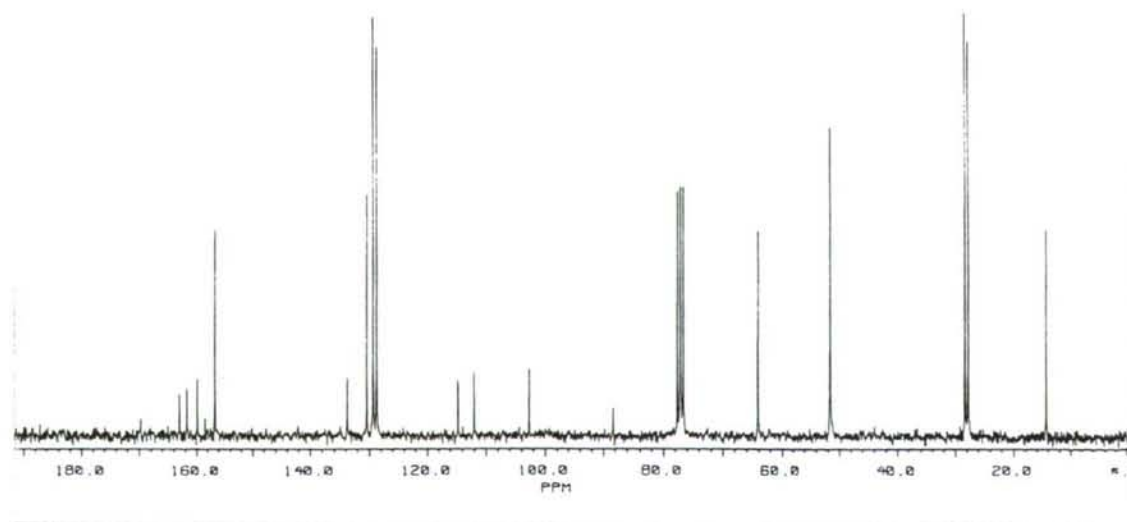
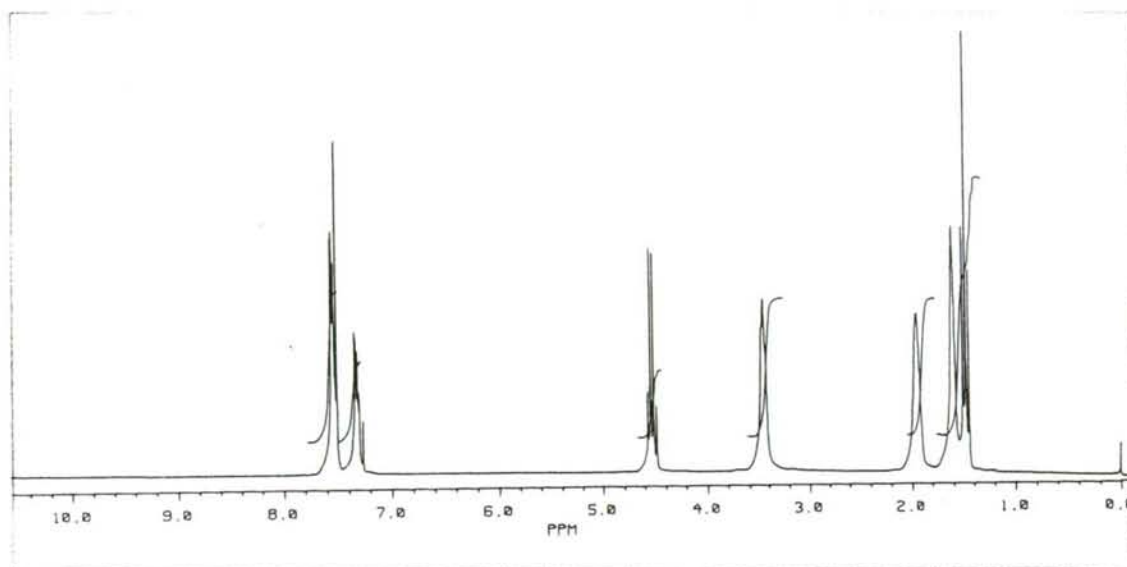


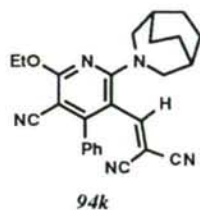


3-ciano-5-(2,2-diciánvinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(1-perhidroazepinil)piridina 94j.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.60 (4H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.95 (4H, sa, NCH_2CH_2); 3.44-3.46 (4H, m, NCH_2); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.30-7.34 (2H, m, Ph); 7.51 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.53-7.56 (3H, s, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 27.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28.2 (NCH_2CH_2); 51.5 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 76.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.1, 102.6, 161.6, 162.9, 169.6 (Py); 112.0 (PyCN); 114.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.6, 129.2, 130.3, 133.7 (Ph); 156.8 ($\text{HC}=\text{C}$).

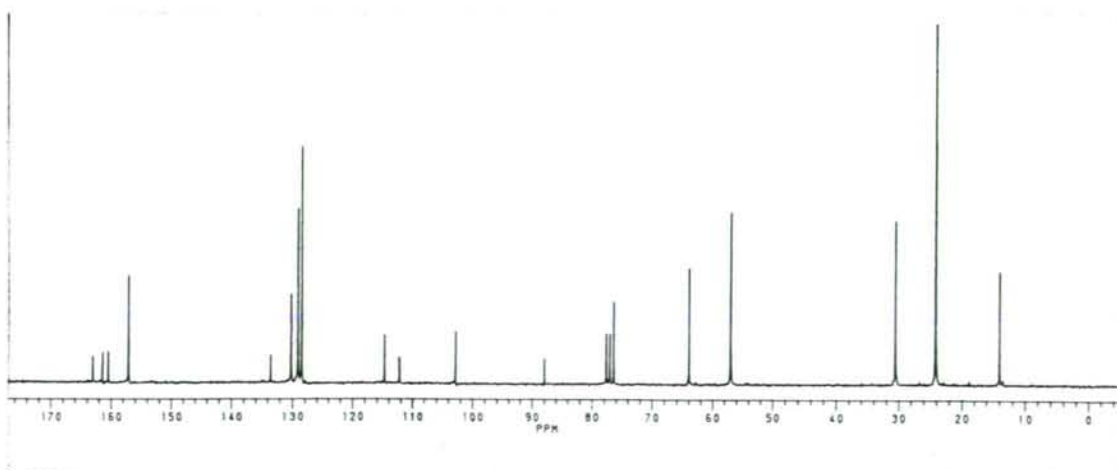
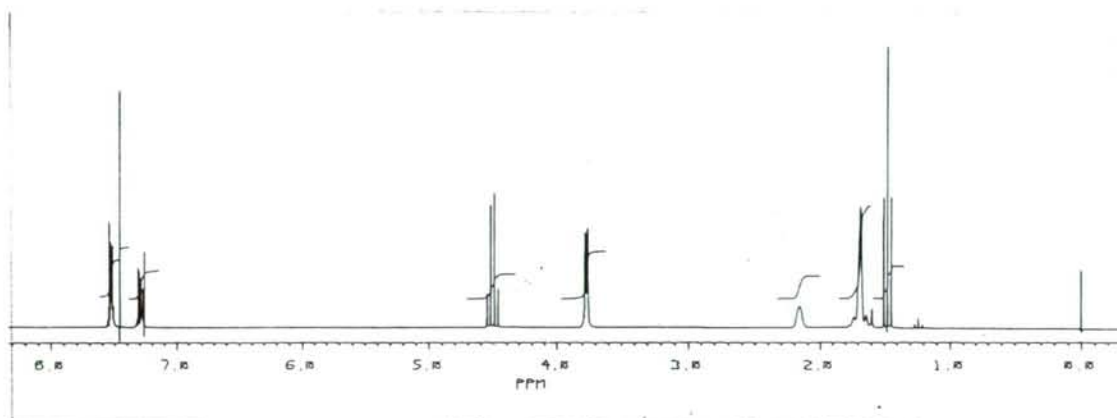


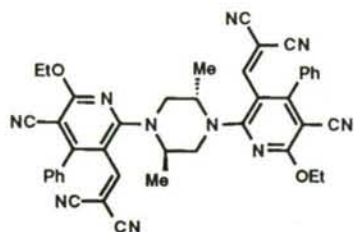


N-(3-azabicyclo[3,2,2]non-1-yl)-3-(2,2-dicianovinil)-5-ciano-6-etoxi-4-fenilpiridina 94k.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.68 (8H, sa, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.16 (2H, sa, NCH_2CH); 3.77 (4H, d, $J = 4.5$ Hz, NCH_2); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.27-7.31 (2H, m, Ph); 7.46 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.52-7.55 (3H, s, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 24.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 30.8 (NCH_2CH); 57.2 (NCH_2); 64.1 (OCH_2); 76.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 85.9, 102.9, 160.7, 161.6, 163.2 (Py); 112.3 (PyCN); 114.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.6, 129.3, 130.3, 133.7 (Ph); 157.2 ($\text{HC}=\text{C}$).

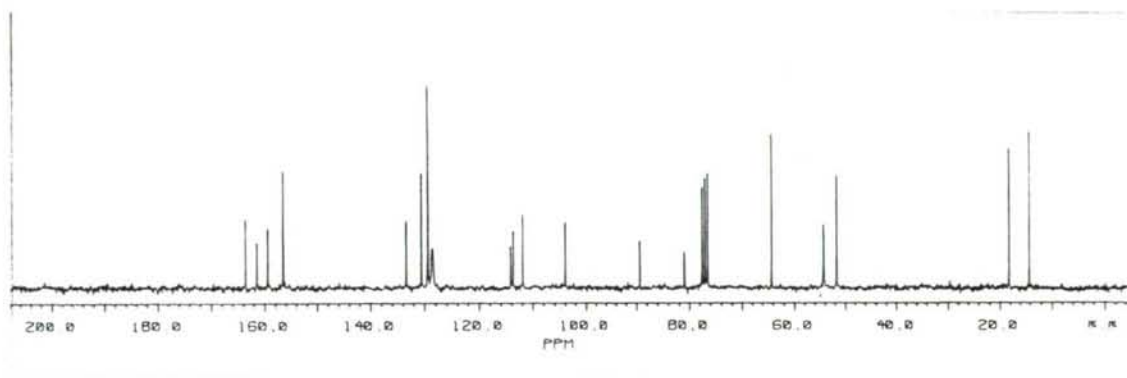
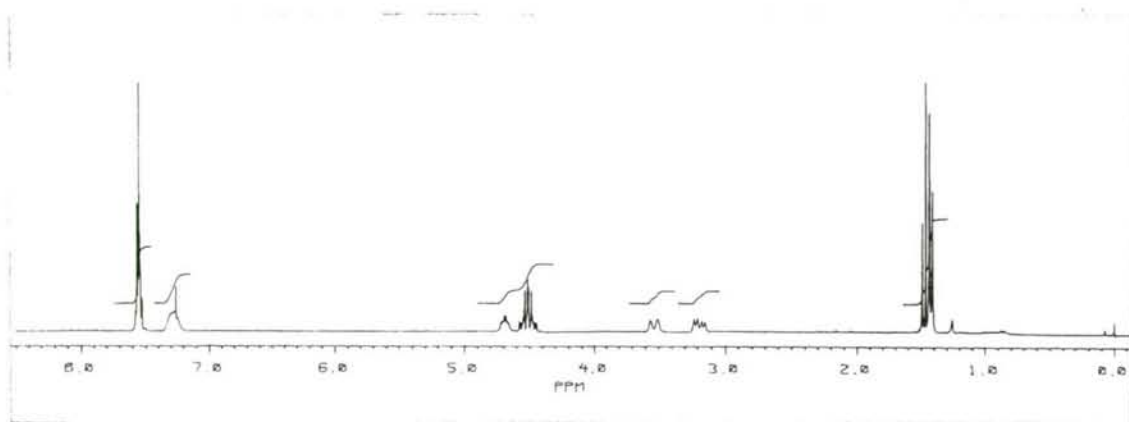


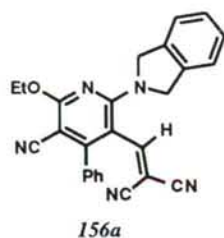


N,N-1,4-bis-(4-ciano-2-oxo-5-eto-3-fenil-1-il)-trans-2,5-dimetilpiperazina 119b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.42 (6H, d, $J = 6.1$ Hz, NCHCH_3); 1.46 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.18 (2H, dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, NCHax-3,6); 3.53 (2H, da, $J = 13.5$ Hz, NCHec-3,6); 4.44-4.60 (4H, m, OCH_2); 4.65-4.71 (2H, m, NCHCH_3); 7.25-7.33 (4H, m, Ph); 7.52-7.57 (6H, m, Ph); 7.55 (2H, s, HC=).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 18.1 (NCHCH_3); 51.7 (NCH_2); 54.2 (NCHCH_3); 64.2 (OCH_2); 80.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 89.3, 103.9, 159.4, 161.4, 163.6 (Py); 111.9 (PyCN); 113.6, 114.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.4, 129.3, 130.5; 133.3 (Ph); 156.5 (HC=).

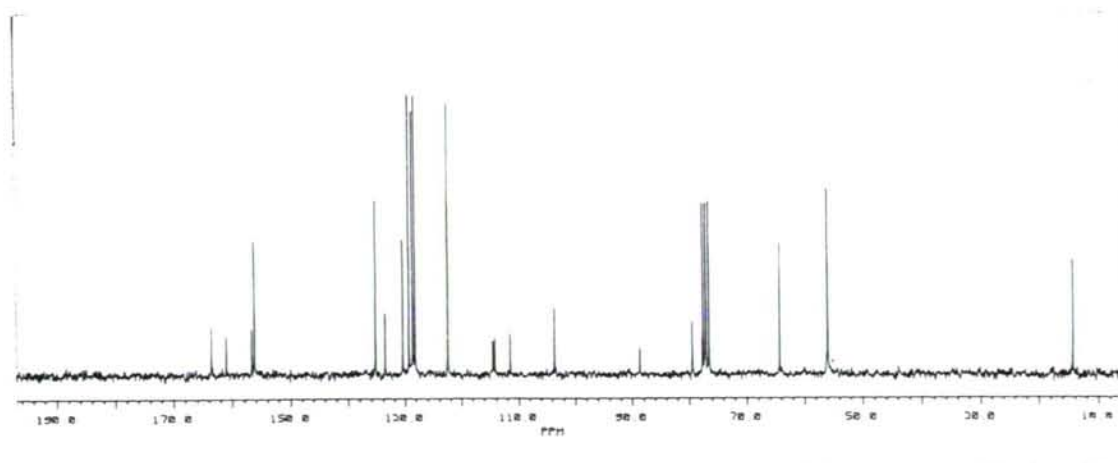
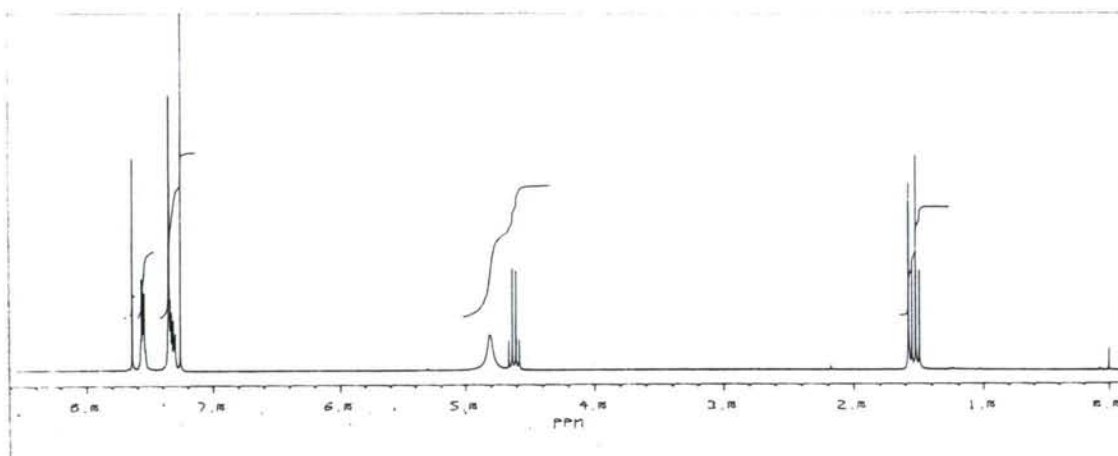


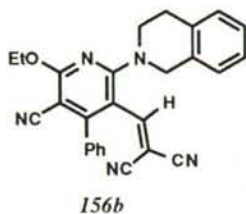


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-N-6-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenilpiridina 156a

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.25 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, NCH_2CH_2); 4.21 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, NCH_2); 4.55 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.70-6.74 (1H, m, NPh); 7.03-7.20 (2H, m, NPh); 7.25-7.28 (1H, m, PyPh); 7.30-7.35 (2H, m, PyPh); 7.46 (1H, s, HC=); 7.54-7.58 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 28.7 (NCH_2CH_2); 53.7 (NCH_2); 64.4 (OCH_2); 81.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 90.2, 105.0, 152.9, 160.8, 164.1 (Py); 111.1 (PyCN); 113.7, 114.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 114.0, 124.4, 125.7, 126.3, 133.4, 140.1 (NPh); 128.4, 129.3, 130.4, 134.7 (PyPh); 155.5 (HC=).

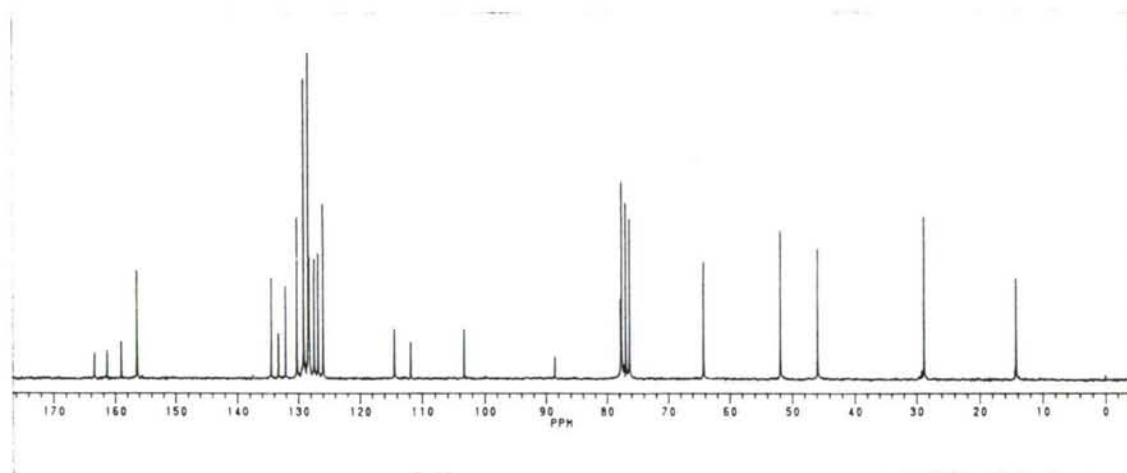
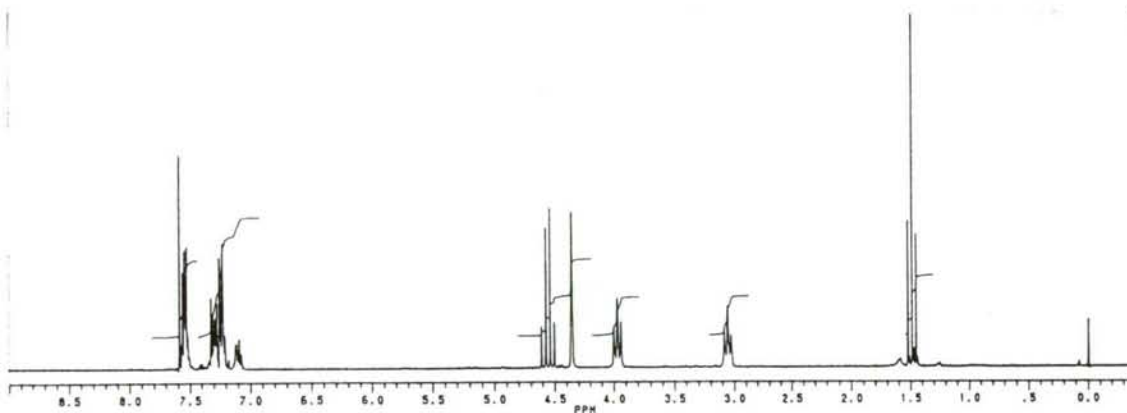


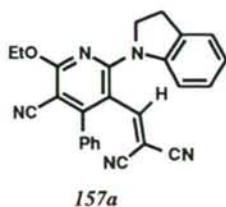


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-(1,2,3,4-tetrahidroisquinol-2-il)piridina 156b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.04-3.09 (2H, m, NCH_2CH_2); 3.96-4.00 (2H, m, NCH_2CH_2); 4.36 (2H, s, NCH_2Ph); 4.57 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.08-7.11 (1H, m, CH_2Ph); 7.21-7.26 (3H, m, CH_2Ph); 7.27-7.32 (2H, m, PyPh); 7.53-7.55 (3H, m, PyPh); 7.59 (1H, s, HC=).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 28.7 (CH_2Ph); 45.9 (NCH_2); 51.9 (NCH_2Ph); 64.2 (OCH_2); 78.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.7, 103.5, 155.6, 161.5, 163.6 (Py); 111.9 (PyCN); 114.4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.1, 126.9, 127.6, 128.4, 132.3 (CH_2Ph); 128.6, 129.3, 130.3, 133.5 (PyPh); 156.5 (HC=).

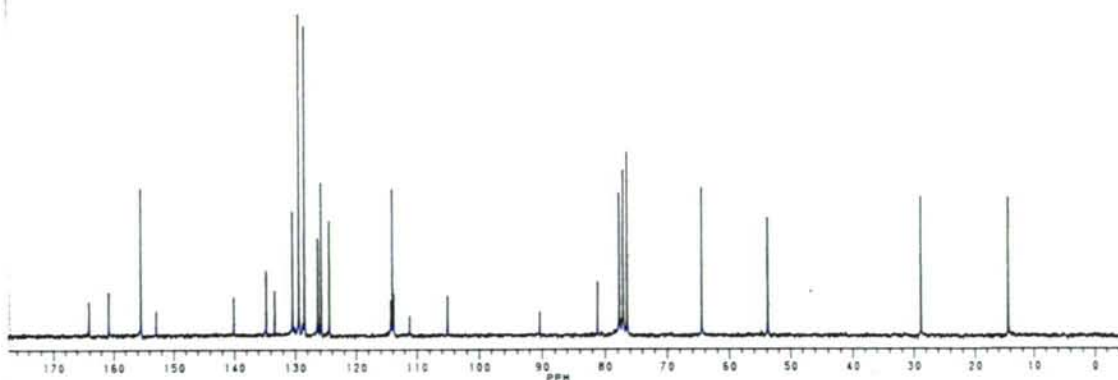
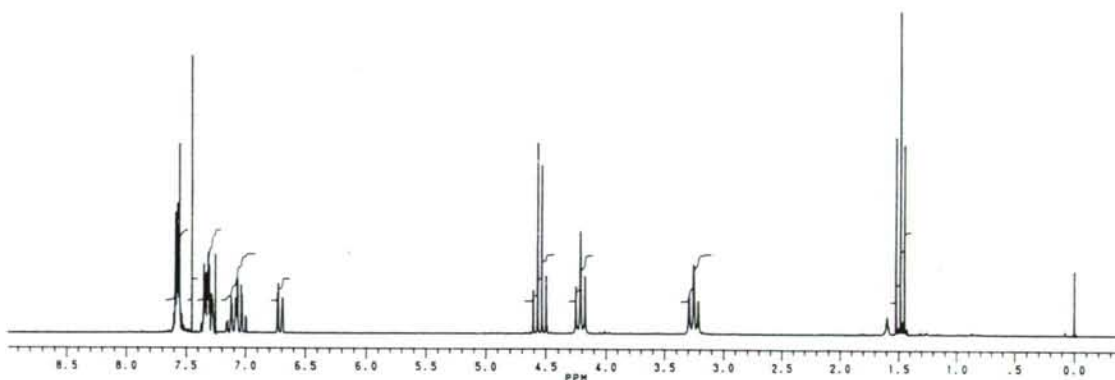


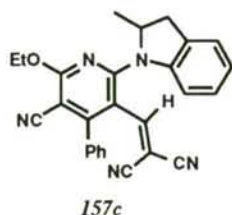


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-N-6-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenilpiridina 157a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.25 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, NCH_2CH_2); 4.21 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, NCH_2); 4.55 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6.70-6.74 (1H, m, NPh); 7.03-7.20 (2H, m, NPh); 7.25-7.28 (1H, m, PyPh); 7.30-7.35 (2H, m, PyPh); 7.46 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.54-7.58 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 28.7 (NCH_2CH_2); 53.7 (NCH_2); 64.4 (OCH_2); 81.1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 90.2, 105.0, 152.9, 160.8, 164.1 (Py); 111.1 (PyCN); 113.7, 114.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 114.0, 124.4, 125.7, 126.3, 133.4, 140.1 (NPh); 128.4, 129.3, 130.4, 134.7 (PyPh); 155.5 ($\text{HC}=\text{C}$).

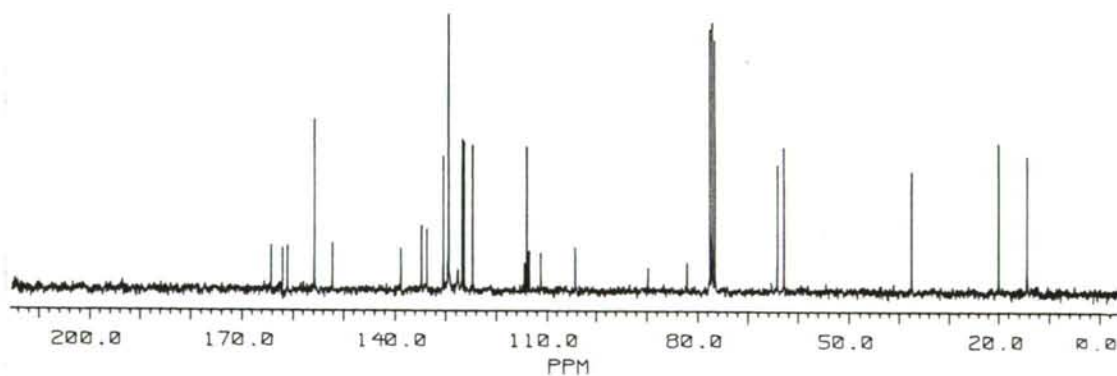
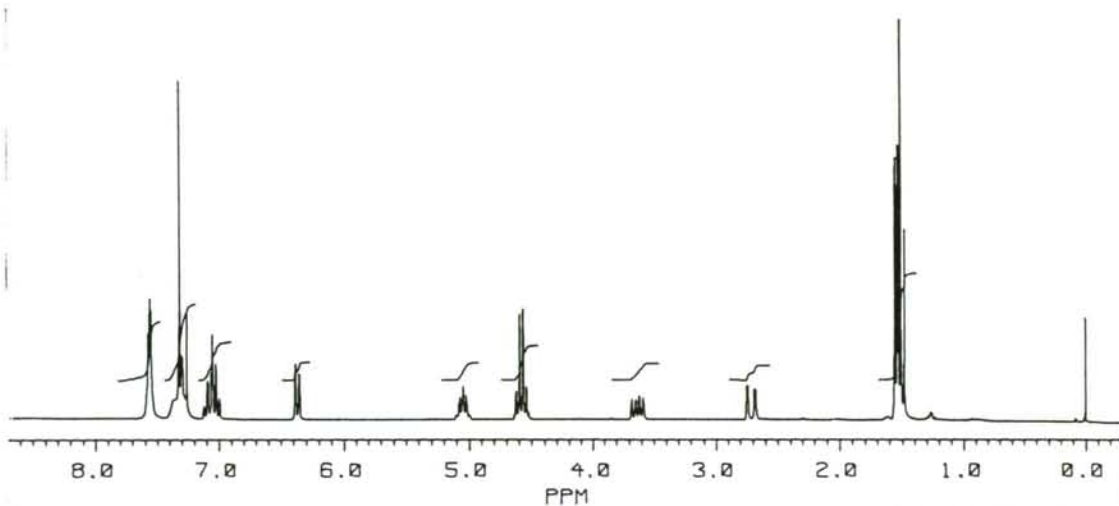


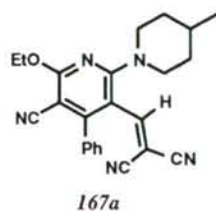


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-N-6-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2-etoxi-4-fenilpiridina 157c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.53 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, NCHCH_3); 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 1.9$ Hz, PhCH_2); 3.63 (1H, dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz, PhCH_2); 4.57 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.04 (1H, m-dcd, $J \sim 15.3, 5.9, 1.9$ Hz, NCH); 6.35-6.40 (1H, m, NPh); 6.99-7.15 (2H, m, NPh); 7.28-7.40 (1H+1H+2H, m, NPh+HC=+PyPh); 7.50-7.60 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 19.9 (NCHCH_3); 37.4 (CH_2Ph); 62.8 (NCH); 64.1 (OCH_2); 81.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 89.6, 104.2, 152.1, 161.9, 164.1 (Py); 111.1 (PyCN); 113.4, 114.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 113.9, 124.6, 126.3, 126.6, 133.6, 138.7 (NPh); 129.3, 130.3, 134.7 (PyPh); 155.8 (HC=).

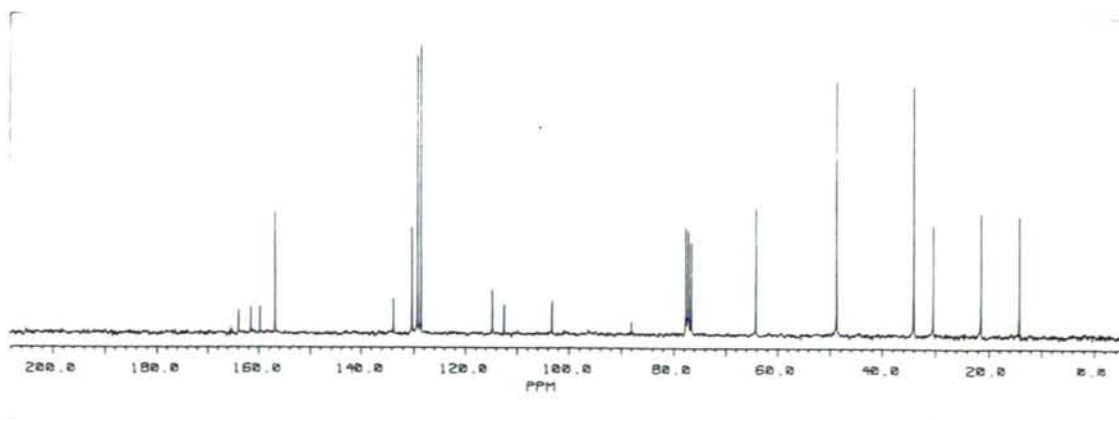
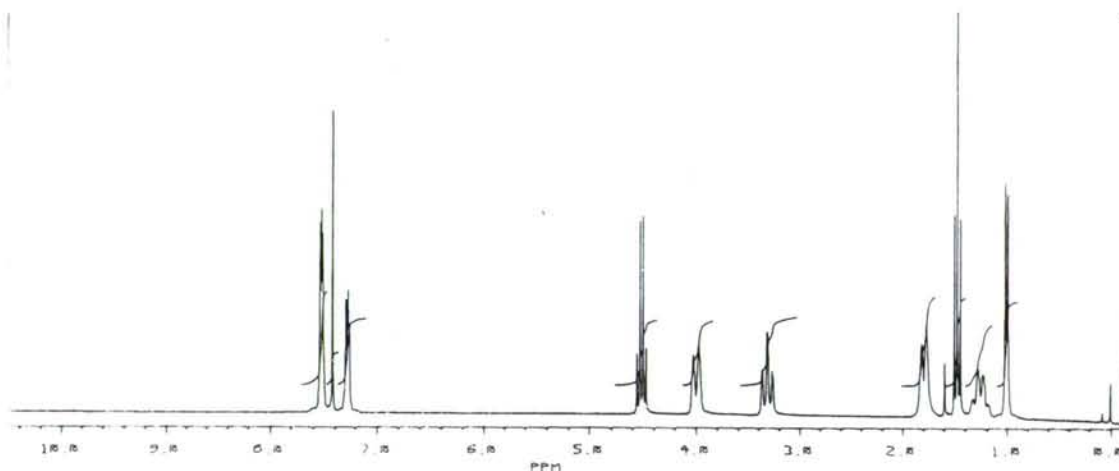


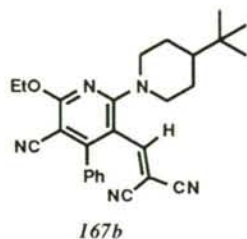


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-metilpiperidino)piridina 167a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, CHCH_3); 1.23-1.34 (1H, m, HCCH_3); 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.75-1.83 (4H, m, NCH_2CH_2); 3.31 (2H, td, $J = 12.6, 2.1$ Hz, NCH_2); 4.00 (2H, da, $J = \sim 9.0$ Hz, NCH_2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.30 (2H, m, Ph); 7.42 (1H, s, HC=); 7.51-7.55 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 21.4 (HCCH_3); 30.3 (HCCH_3); 34.0 (NCH_2CH_2); 48.6 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 77.2 (C(CN)_2); 87.0, 103.1, 159.7, 161.6, 163.9 (Py); 112.3 (PyCN); 114.7 (C(CN)_2); 128.5, 129.2, 130.3, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=).

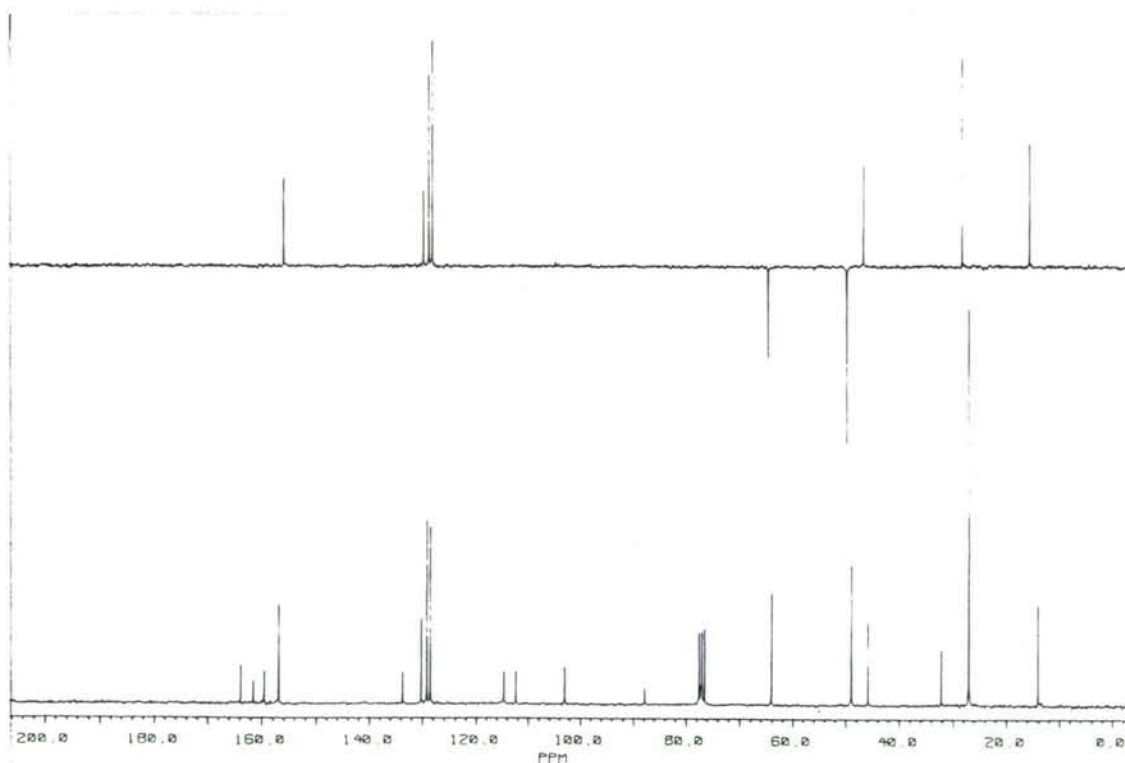
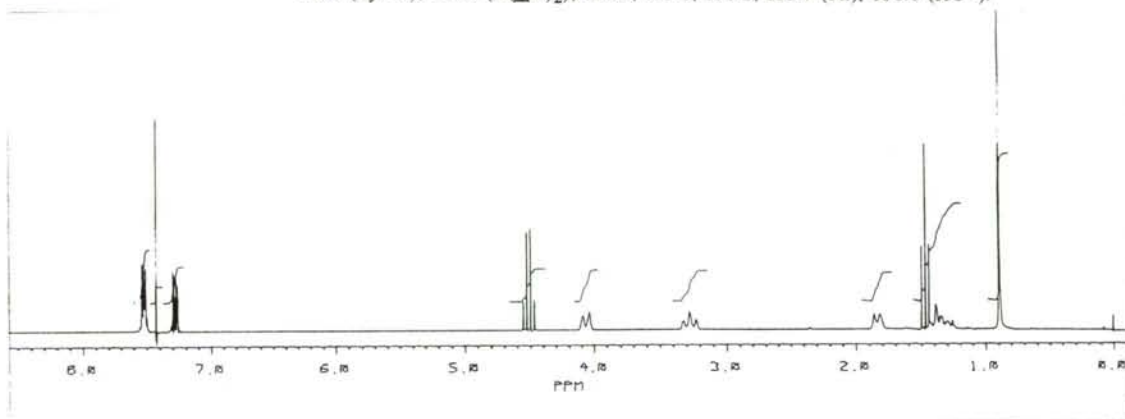


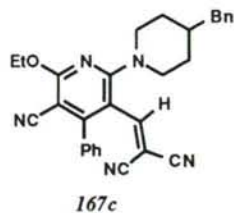


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-tert-butilpiperidino)piridina 167b.

RMN de ^1H (CDCl_3): RMN de ^1H (CDCl_3): 0.89 (9H, s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 1.25-1.43 (3H, m, $\text{H}_{\text{ax}}\text{CH}^t\text{Bu}$); 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.83 (2H, da, NCH_2CHec); 3.28 (2H, ta, $J \sim 12$ Hz, NCHax); 4.05 (2H, da, $J \sim 13$ Hz, NCHec); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.25-7.31 (2H, m, Ph); 7.43 (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$); 7.49-7.55 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{NCH}_2\text{CH}_2$); 32.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 45.8 (HC^tBu); 48.9 (NCH_2); 64.0 (OCH_2); 77.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 87.7, 102.9, 159.5, 161.5, 163.8 (Py); 112.9 (PyCN); 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.1, 130.2, 133.7 (Ph); 156.8 ($\text{HC}=\text{C}$).

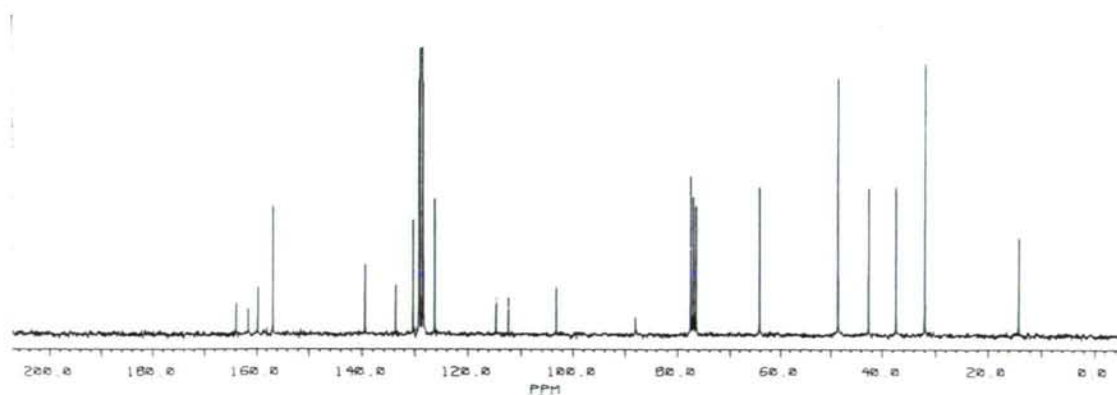
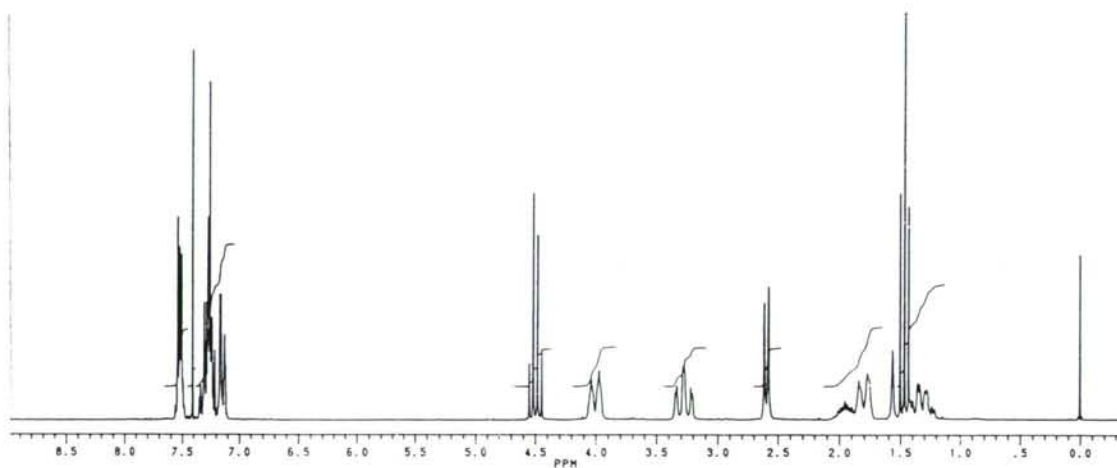


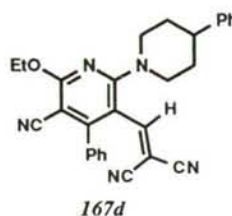


2-(4-benzilpiperidino)-5-ciano-3-(2,2-dicianovinil)-6-etoxi-4-fenilpiridina 167c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.33 (2H, cd, $J = 12.0, 3.8$ Hz, NCH_2CHax); 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.80 (2H, da, $J \sim 12.0$ Hz, NCH_2CHec); 1.93-1.97 (1H, m, HCBn); 2.60 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, HCCH_2Ph); 3.28 (2H, td, $J = 12.4, 2.2$ Hz, NCHax); 4.01 (2H, da, $J \sim 12.4$ Hz, NCHec); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.14-7.20 (2H, m, Bn); 7.21-7.30 (3H, m, Bn); 7.25-7.35 (2H, m, PyPh); 7.41 (1H, s, HC=); 7.50-7.60 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 31.9 (NCH_2CH_2); 37.4 (HCBn); 42.6 (HCCH_2Ph); 48.5 (NCH_2); 64.1 (OCH_2); 77.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.0, 103.1, 159.7, 161.5, 163.9 (Py); 112.3 (PyCN); 114.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.2, 128.4, 129.0, 139.5 (Bn); 128.5, 129.2, 130.3, 133.7 (Ph); 156.8 (HC=).

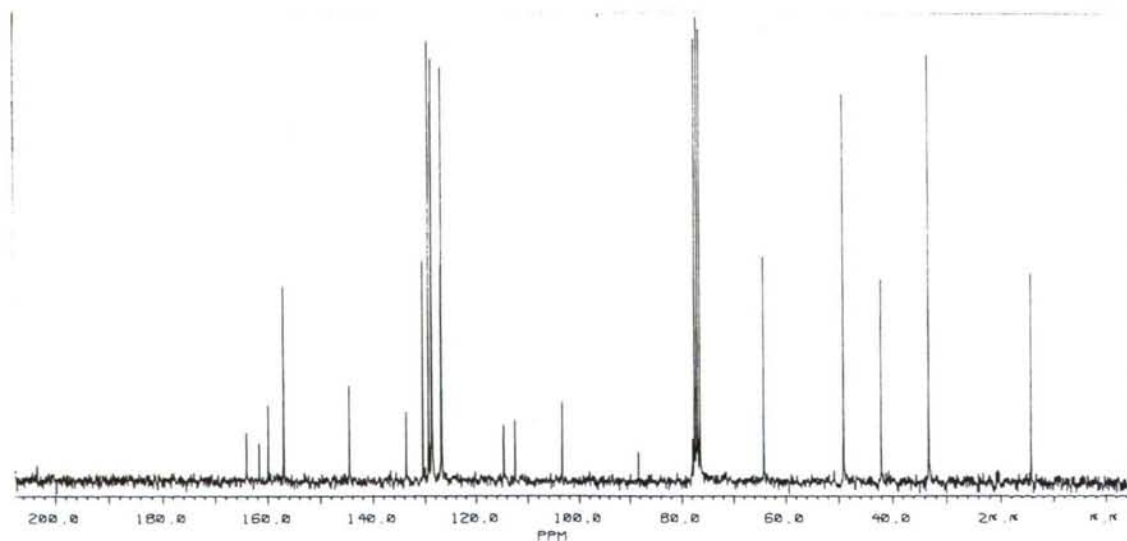
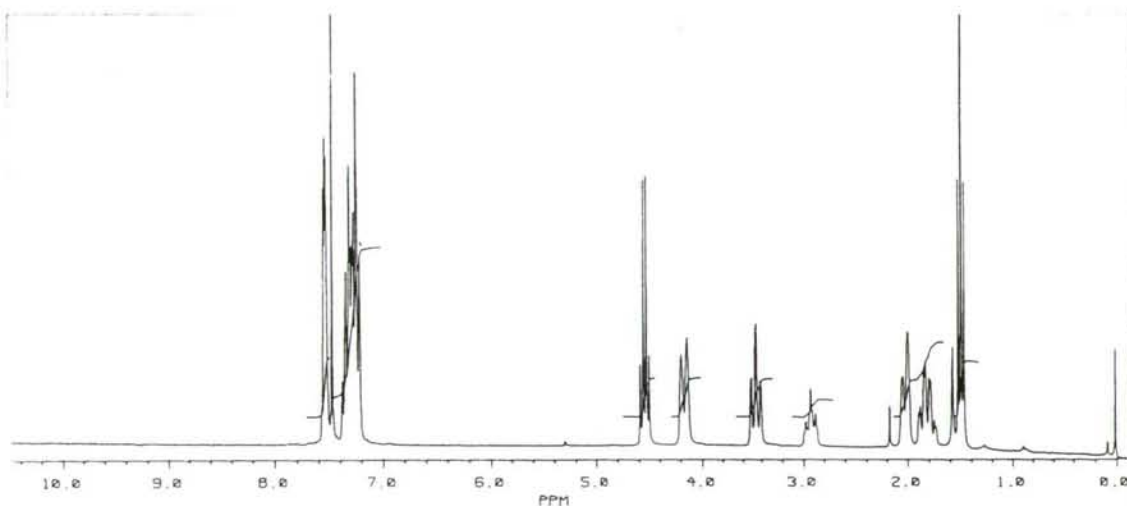


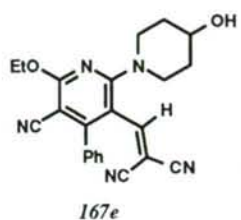


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-N-6-(4-fenilpiperidino)piridina 167d.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.81 (2H, cd, $J = 12.6, 3.8$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ax}}$); 2.02 (2H, da, $J \sim 12.4$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_{\text{ec}}$); 2.93 (1H, tt, $J = 12.0, 3.3$ Hz, HCPh); 3.50 (2H, td, $J \sim 12.6, 2.0$ Hz, NCH_{ax}); 4.16 (2H, da, $J \sim 12.6$ Hz, NCH_{ec}); 4.54 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.22-7.37 (2H+5H, m, $\text{PyPh}+\text{HCPh}$); 7.47 (1H, s, $\text{HC}=\text{}$); 7.52-7.55 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 33.2 (NCH_2CH_2); 42.0 (HCPh); 48.9 (NCH_2); 64.2 (OCH_2); 77.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.3, 103.3, 159.9, 161.6, 164.0 (Py); 112.4 (PyCN); 114.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.7, 126.8, 128.7, 144.5 (HCPh); 128.5, 129.3, 130.4, 133.7 (PyPh); 156.9 ($\text{HC}=\text{}$).

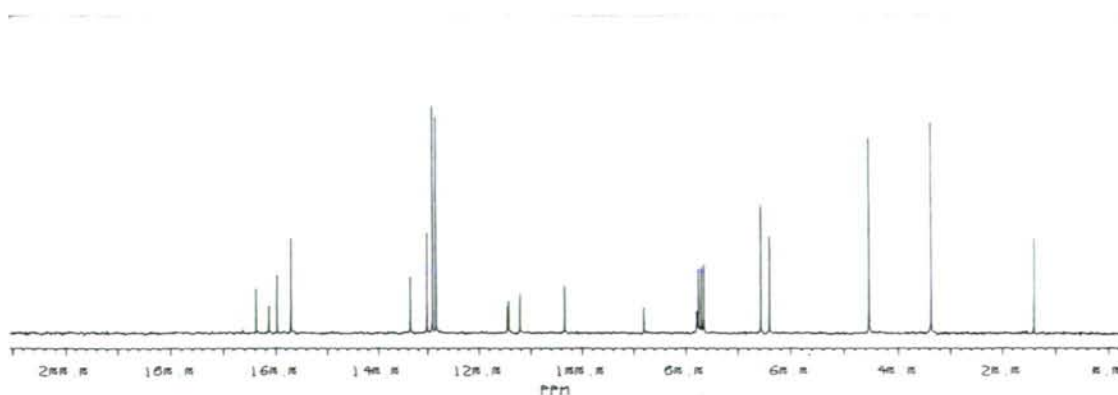
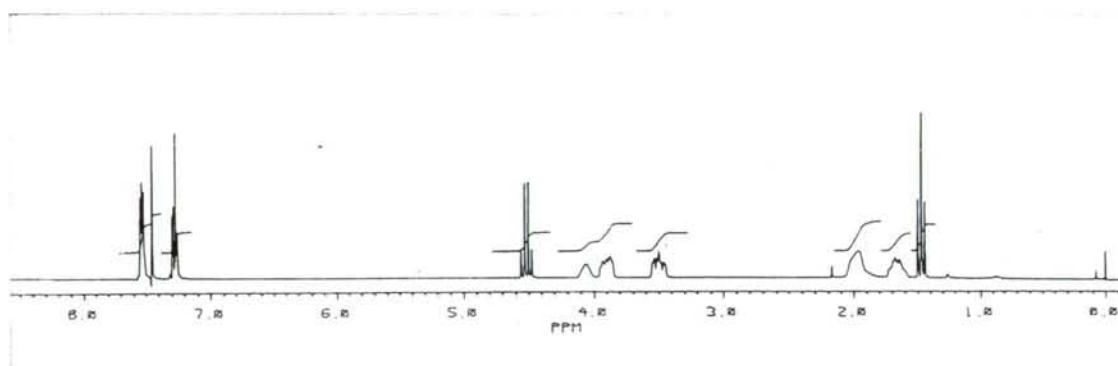


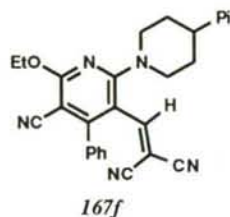


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-hidroxipiperidino)piridina 167e.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.64-1.75 (2H, m, NCH_2CHax); 1.98 (1H, sa, HCOH); 1.97-2.10 (2H, m, NCH_2CHec); 3.50 (2H, ddd, $J = 12.6, 8.5, 3.3$ Hz, NCHax); 3.90 (2H, m-dt, NCHec); 4.05-4.15 (1H, m, HCOH); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.24-7.45 (2H, m, Ph); 7.45 (1H, s, HC=); 7.50-7.56 (5H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 33.9 (NCH_2CH_2); 45.5 (NCH_2); 64.2 (OCH_2); 65.9 (HCOH); 78.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.0, 103.4, 159.8, 161.5, 164.0 (Py); 112.2 (PyCN); 114.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.2, 130.3, 133.6 (Ph); 156.9 (HC=).

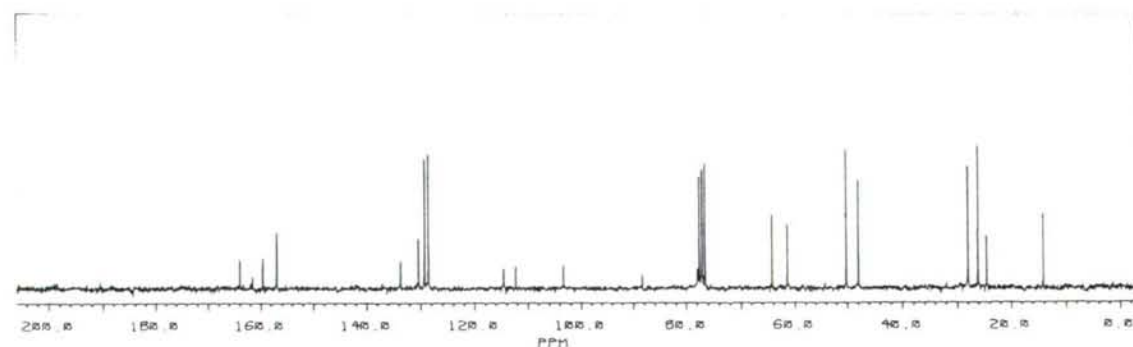
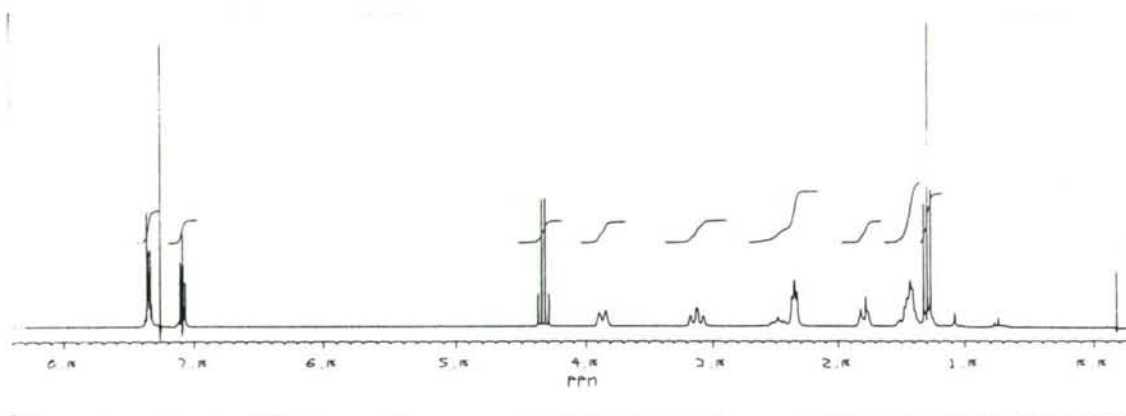


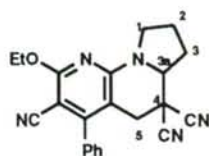


3-ciano-5-(2,2-dicianovinil)-2-etoxi-4-fenil-6-(4-piperidinopiperidino)piridina 167f.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.44-1.50 (2H, m, $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.60-1.80 (6H, m, $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2 + \text{PyNCH}_2\text{CH}_2$); 2.03 (2H, da, NCH_2CHec); 2.58-2.65 (4H, m, HCNCH_2); 2.75 (1H, tt, $J = 3.9, 11.0$ HCPI); 3.29 (2H, td, $J = 13.3, 2.7$ Hz, PyNCHax); 4.05 (2H, da, $J \sim 13.3$ Hz, PyNCHec); 4.51 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.24-7.45 (2H, m, Ph); 7.45 (1H, s, HC=); 7.50-7.56 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.1 (OCH_2CH_3); 24.2 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.6 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2$); 27.7 ($\text{PyNCH}_2\text{CH}_2$); 47.8 (HCNCH_2); 50.2 (PyNCH_2); 61.6 (HCPI); 64.1 (OCH_2); 78.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 88.5, 103.4, 159.8, 161.5, 164.0 (Py); 112.2 (CN); 114.4, 114.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.5, 129.2, 130.3, 133.6 (Ph); 156.9 (HC=).



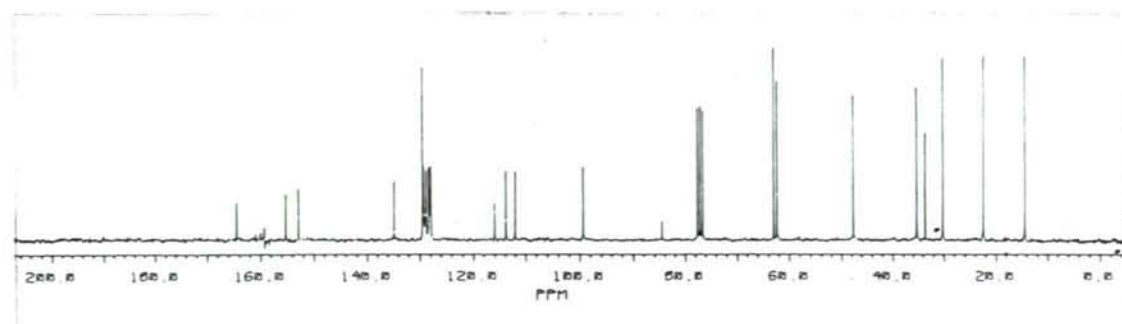
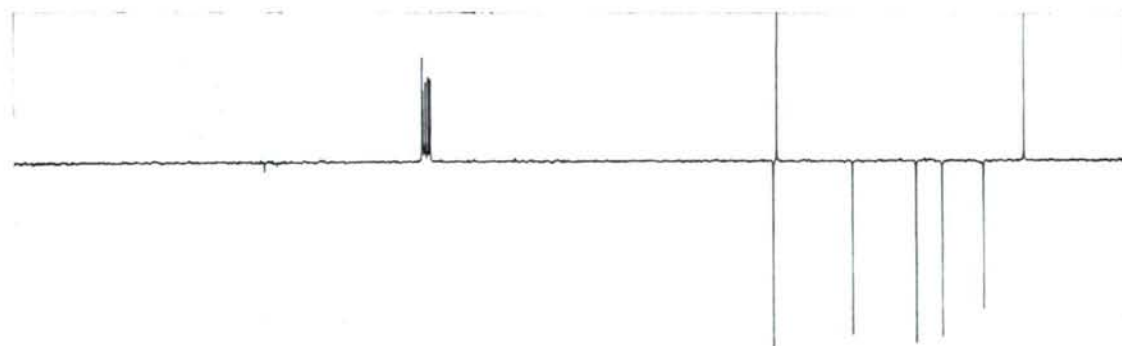
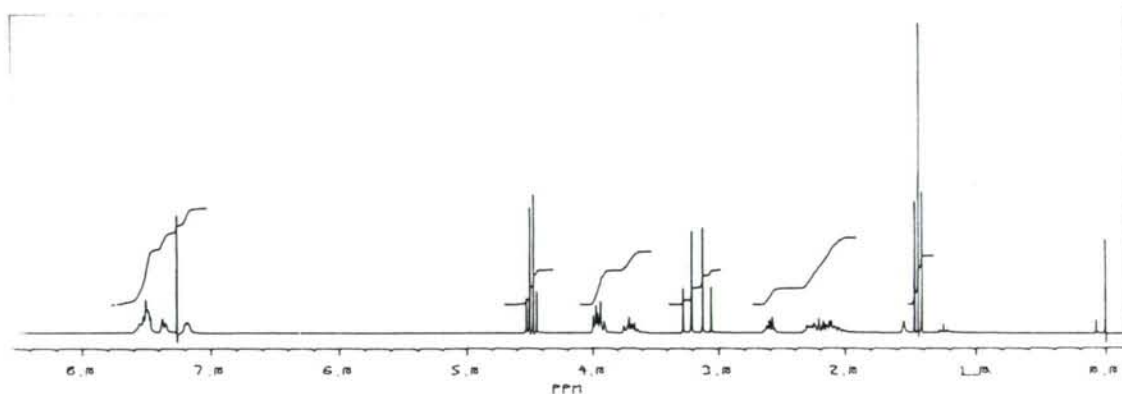


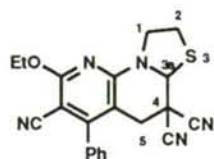
95a

8-etoxi-6-fenil-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrol[1,2-a][1,8]naftiridin-4,4,7-tricarbonitrilo 95a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.01-2.32 (3H, m); 2.55-2.62 (1H, m); 3.08, 3.23 (2H, sistema AB, $J = 15.9$ Hz, H-5); 3.66-3.74 (1H, m); 3.90-3.99 (2H, m); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.18-7.23 (1H, m, Ph); 7.34-7.37 (1H, m, Ph); 7.44-7.55 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 22.5 (C-2); 30.2 (C-3); 33.7 (C-4); 35.5 (C-5); 47.7 (C-1); 62.5 (C-3a); 63.0 (OCH_2); 85.0, 99.3, 153.8, 155.8, 164.7 (Py); 112.0 (PyCN); 114.0, 116.0 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.9, 128.5, 129.4, 130.3, 133.8 (Ph).



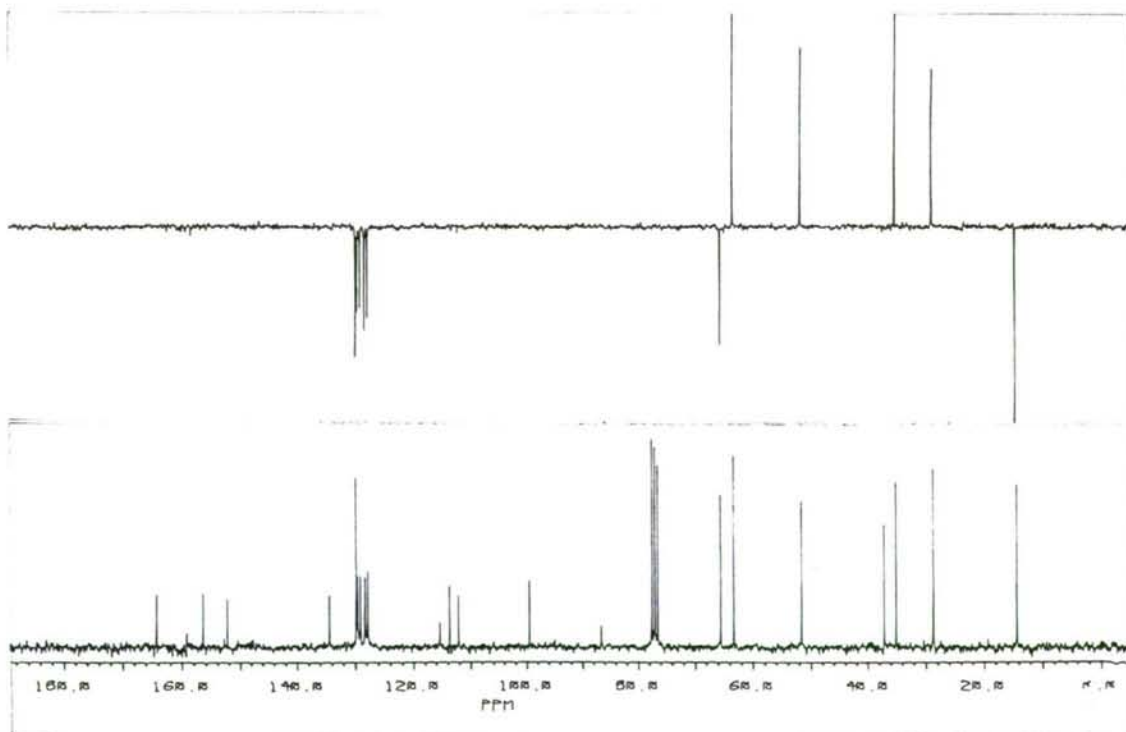
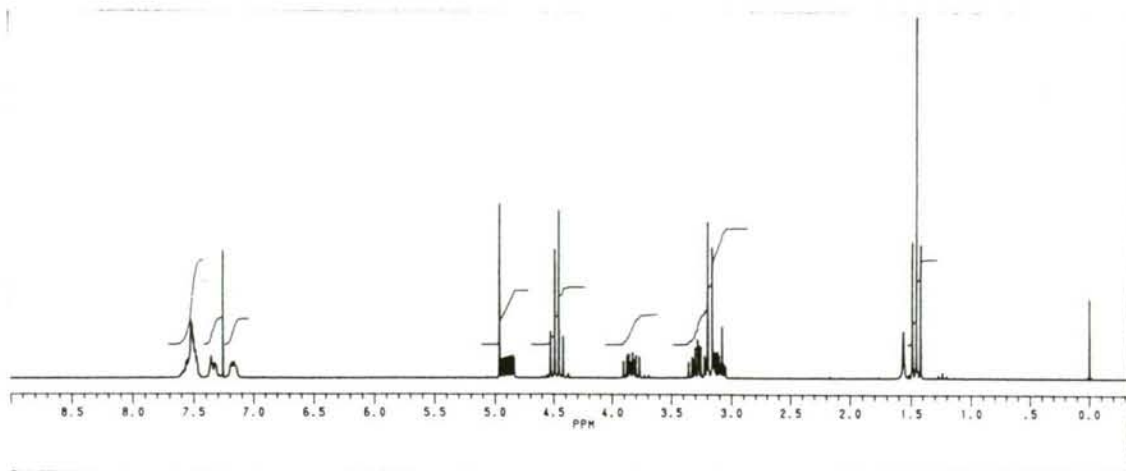


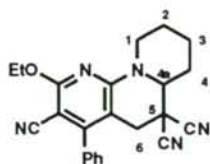
95b

8-etoxi-6-fenil-1,2,3,4,5-hexahidro-[1,3]tiazolo[3,2-a][1,8]naftiridin-4,7-tricarbonitrilo 95b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.06-3.33 (2H, m, Hax-1,2); 3.13, 3.22 (2H, sistema AB, $J = 15.7$ Hz, H-5); 3.83 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.5, 5.8$ Hz, Hec-2); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.88 (4H, ddd, $J = 11.6, 6.0, 2.6$ Hz, Hec-1); 4.97 (1H, s, H-3a); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.30-7.37 (1H, m, Ph); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 28.7 (C-2); 35.5 (C-5); 37.2 (C-4); 51.6 (C-1); 63.0 (OCH_2); 65.5 (C-3a); 86.9, 99.4, 152.2, 156.4, 164.2 (Py); 112.0 (PyCN); 113.6, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 128.2, 129.0, 129.5, 129.8, 134.4 (Ph).



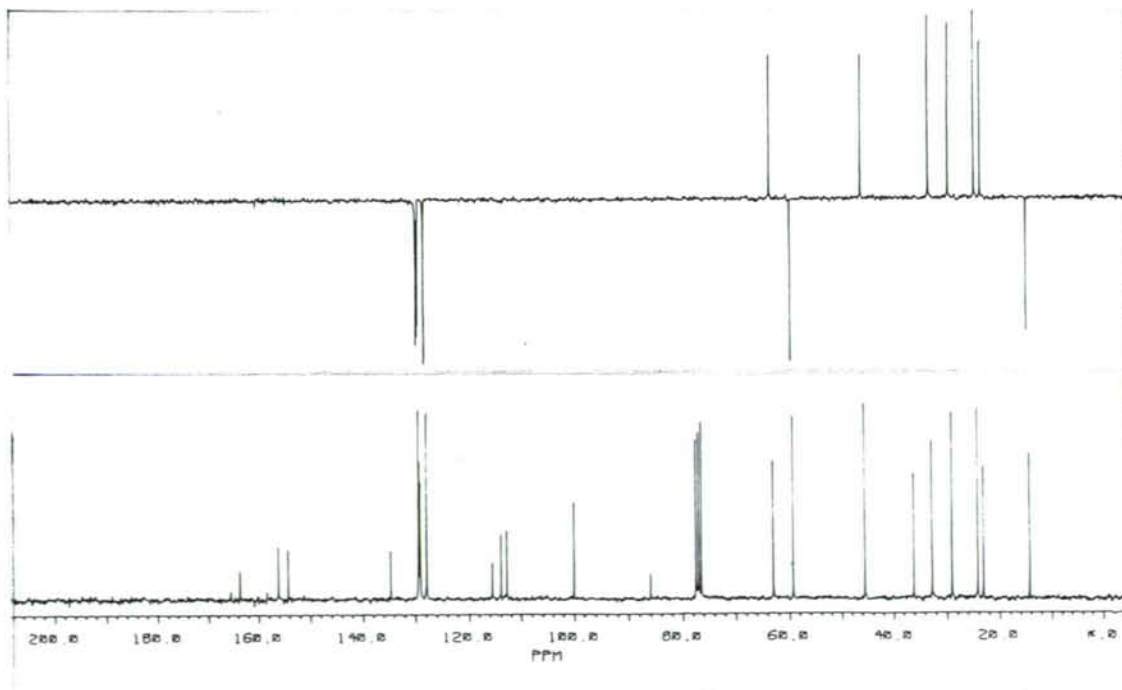
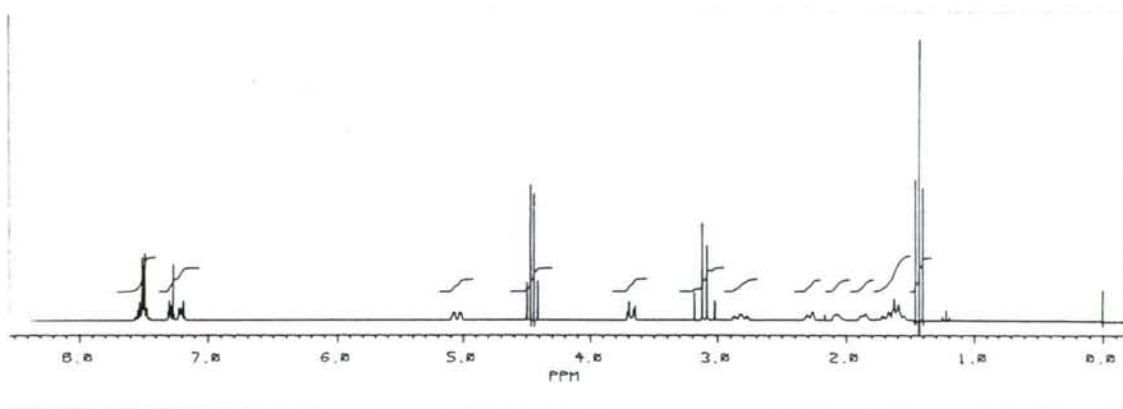


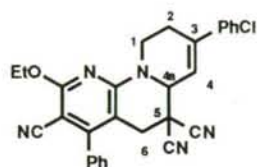
95c

9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.55-1.72 (3H, m, Hax-2,3,4); 1.85-1.91 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2.08-2.15 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2.29 (1H, ddd, $J \sim 10.5, 2.9, 1.5$ Hz, Hec-2); 2.82 (1H, ddd, $J \sim 13.4, 12.3, 3.1$ Hz, Hax-1); 3.05, 3.15 (2H, sistema AB, $J = 16$ Hz, H-6); 3.65 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.02-5.10 (1H, m ~ ddd, Hec-1); 7.19-7.22 (1H, m, Ph); 7.27-7.32 (1H, m, Ph); 7.46-7.58 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 23.0, 24.1 (C-2,3); 29.0 (C-4); 32.7 (C-6); 36.1 (C-5); 45.6 (C-1); 59.2 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.0, 100.0, 154.3, 156.2, 163.7 (Py); 112.8 (PyCN); 114.0, 115.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.9, 129.1, 129.3, 129.4, 134.6 (Ph).



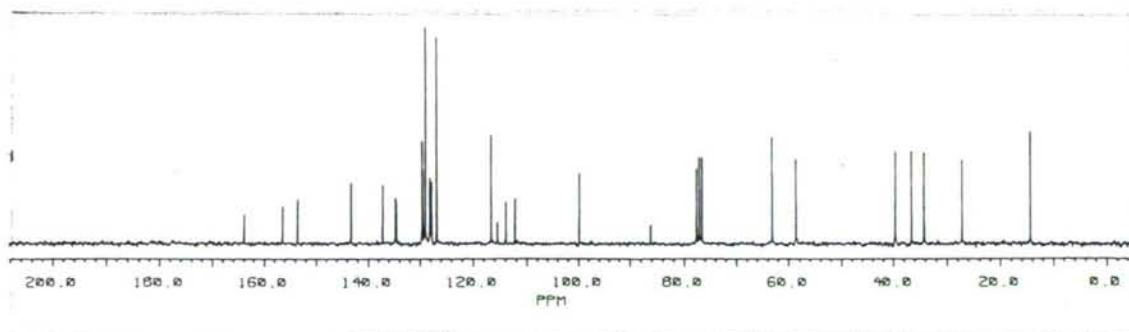
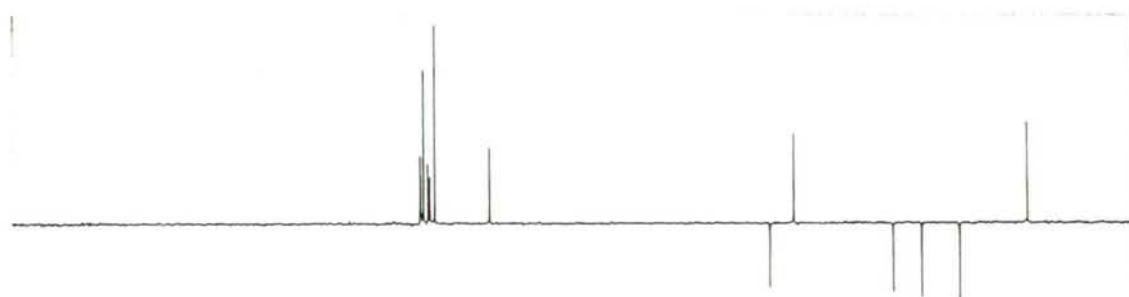
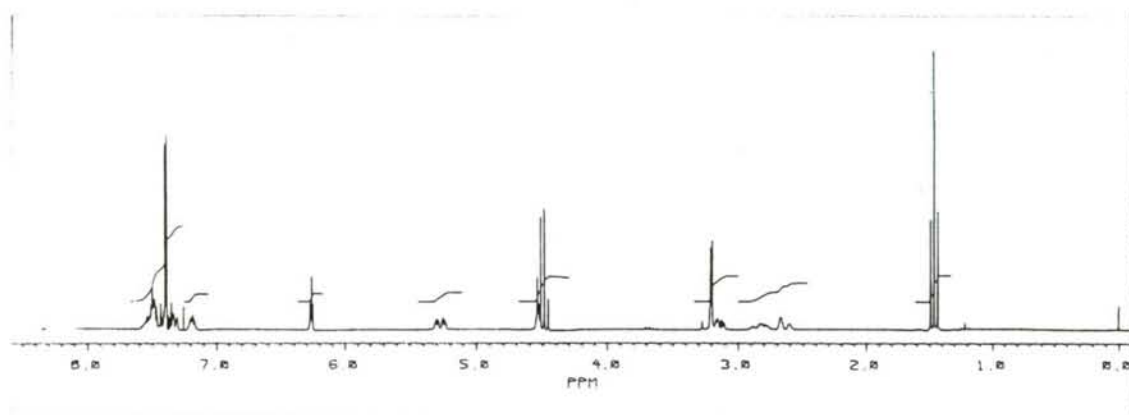


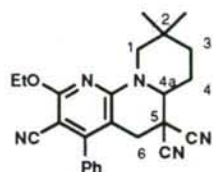
95e

3-(4-clorofenil)-9-etoxi-7-fenil-2,4a,5,6-tetrahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,8-tricarbonitrilo 95e.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.59-2.69 (1H, m, Hec-2); 2.75-2.91 (1H, m, Hax-2); 3.10-3.22 (1H, m, Hax-1); 3.16, 3.24 (2H, sistema AB, $J = 16.2$ Hz, H-6); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.51-4.54 (1H, m, H-4a); 5.27 (1H, ddd, $J = 13.1, 5.2, 2.0$ Hz, Hec-1); 6.26 (1H, t, $J = 2.5$ Hz, H-4); 7.18-7.55 (9H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 27.0 (C-2); 34.2 (C-6); 36.5 (C-5); 39.6 (C-1); 58.6 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 99.7, 153.5, 156.4, 163.8 (Py); 112.1 (PyCN); 113.9, 115.5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 121.1, 133.8 ($\text{HC}=\text{C}$); 116.6, 126.8, 129.4, 134.6, 137.2, 143.2 (ClPh); 127.8, 128.1, 129.0, 129.5, 134.7 (PyPh).



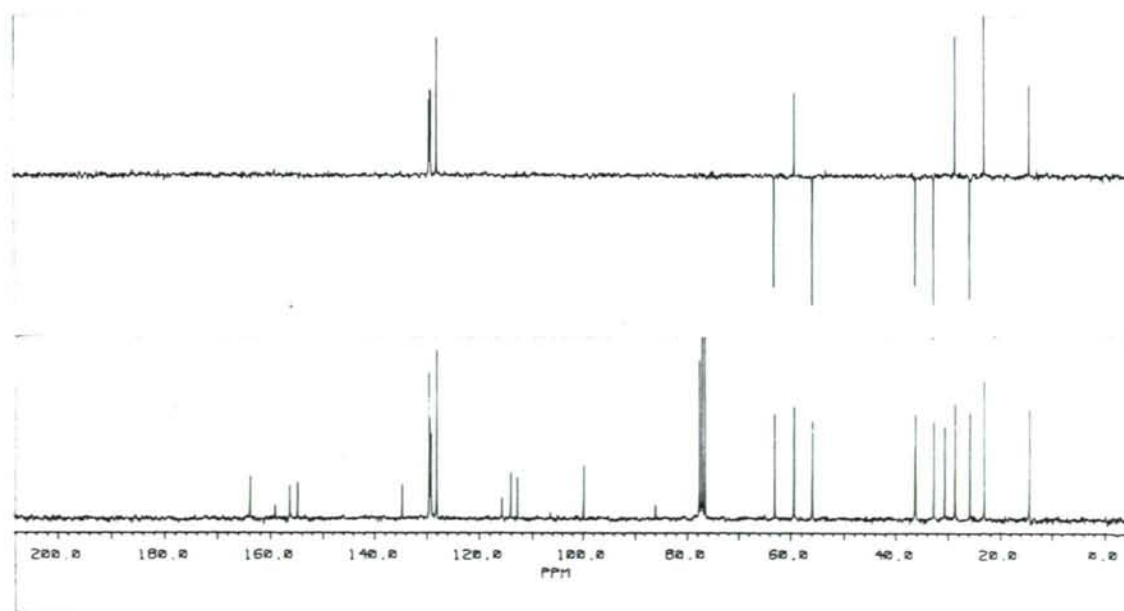
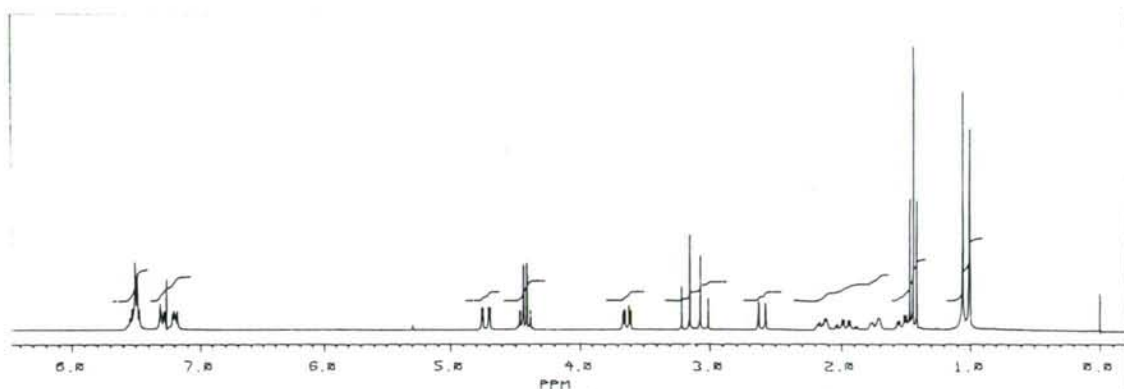


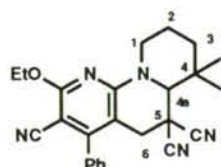
95f

2,2-dimetil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95f

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.01 (3H, s, CCH_3); 1.06 (3H, s, CCH_3); 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.46-1.60 (1H, m, Hax-3); 1.69-1.78 (1H, m, Hec-3); 1.88-2.05 (1H, m, Hax-4); 2.10-2.18 (1H, m, Hec-4); 2.60 (1H, d, $J \sim 13.1$ Hz, Hax-1); 3.04, 3.18 (2H, sistema AB, $J = 15.6$ Hz, H-6); 3.63 (1H, dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz, H-4a); 4.42 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.72 (1H, dd, $J = 13.1, 2.5$ Hz, Hec-1); 7.17-7.23 (1H, m, Ph); 7.27-7.31 (1H, m, Ph); 7.45-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 23.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_{\text{ax}}$); 25.8 (C-3); 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_{\text{ec}}$); 30.5 (C-2); 32.6 (C-4); 36.2 (C-6); 36.3 (C-5); 55.8 (C-1); 59.3 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 85.8, 99.8, 154.7, 156.2, 163.8 (Py); 112.8 (PyCN); 113.9, 115.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.0, 129.1, 129.3, 129.4, 134.6 (Ph).



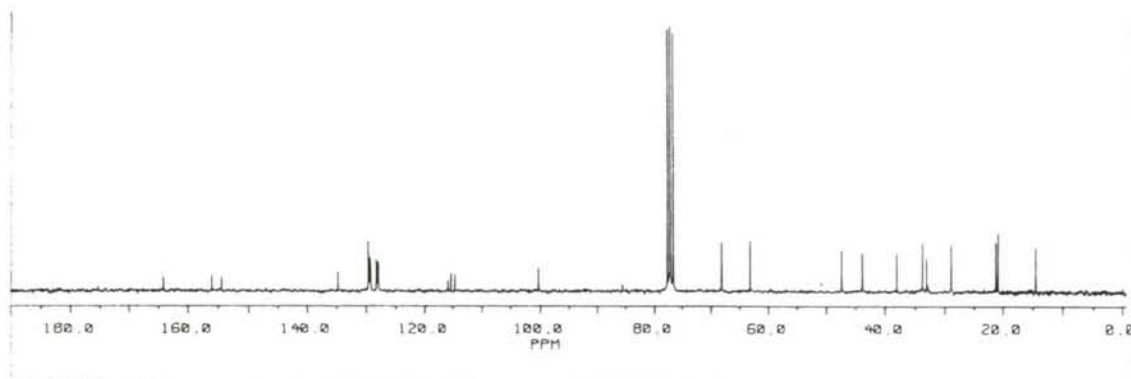
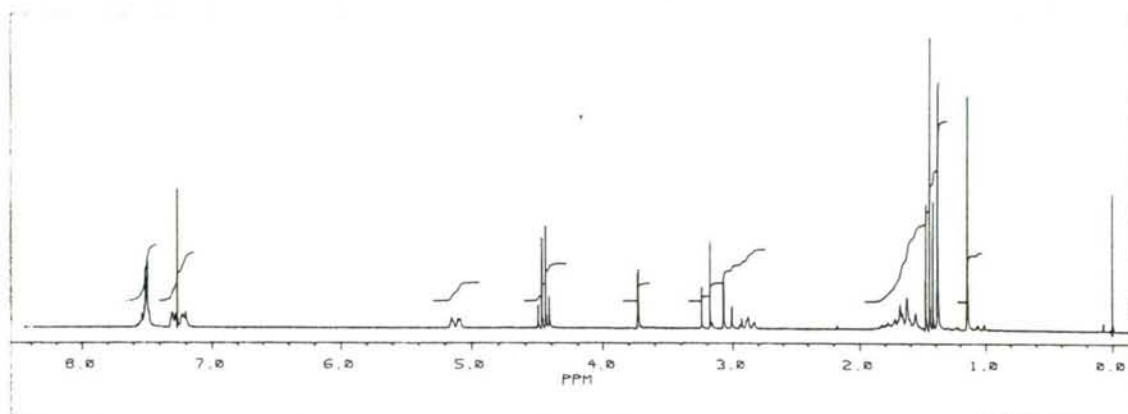


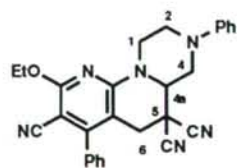
110f

4,4-dimetil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 110f.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.14 (3H, s, CCH_3); 1.38 (3H, s, CCH_3); 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.56-1.83 (4H, m, H-2,3); 2.83-2.93 (1H, m, Hax-1); 3.03, 3.20 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.73 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.07-5.16 (1H, m, Hec-1); 7.19-7.26 (1H, m, Ph); 7.29-7.32 (1H, m, Ph); 7.47-7.53 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 20.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{ax}$); 21.1 (C-3); 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)\text{ec}$); 32.9 (C-4); 33.6 (C-6); 37.9 (C-5); 43.7 (C-3); 57.3 (C-1); 63.0 (OCH_2); 67.9 (C-4a); 85.4, 100.1, 154.4, 155.9, 164.1 (Py); 114.6 (PyCN); 115.2, 115.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.9, 128.2, 129.1, 129.3, 129.5, 134.6 (Ph).



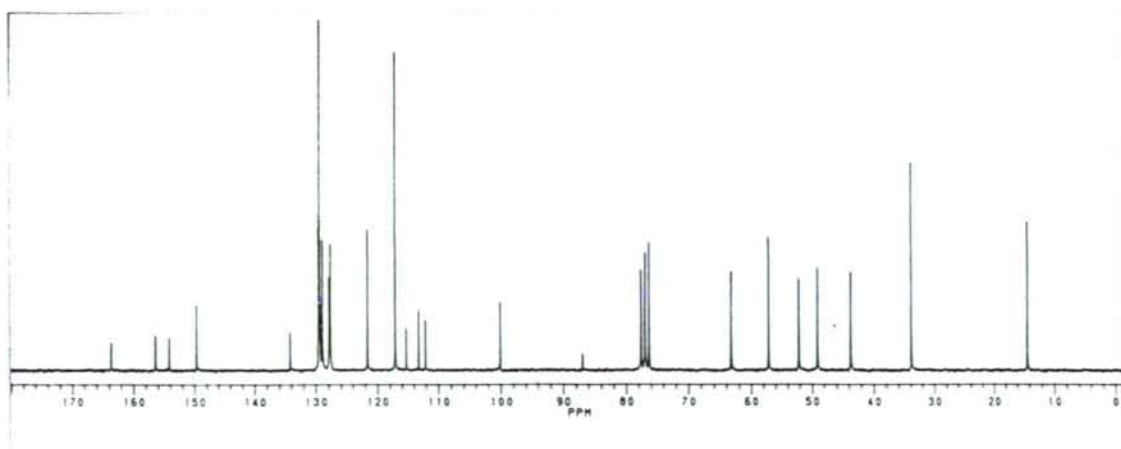
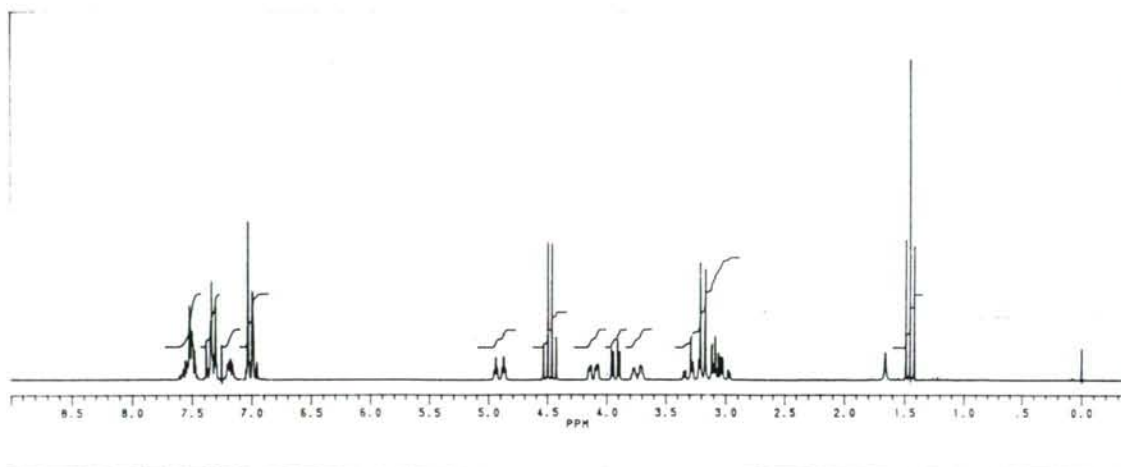


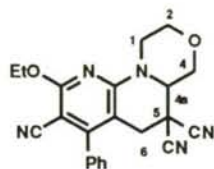
95g

9-etoxy-N-3-fenil-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo
95g.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.05 (3H, td, $J = 11.9, 3.2$ Hz, Hax-2); 3.08-3.13 (1H, m, Hax-4); 3.15, 3.26 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.30 (1H, ddd, $J = 13.0, 11.9, 3.5$ Hz, Hax-1); 3.75 (1H, ddd, $J = 12.0, 5.5, 2.4$ Hz, Hec-2); 3.95 (1H, dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, H-4a); 4.12 (1H, ddd, $J = 11.8, 3.4, 2.0$ Hz, Hec-4); 4.48 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.91 (1H, dt, $J = 13.0, 2.9$ Hz, Hec-1); 6.97-7.03 (2H, m, NPh); 7.12-7.20 (1H, m, PyPh); 7.30-7.38 (2H+1H, m, NPh+PyPh); 7.49-7.53 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 34.0 (C-6); 43.7, 49.2 (C-2,4); 52.2 (C-1); 57.3 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 84.5, 100.2, 154.3, 156.6, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 117.3, 121.7, 129.7, 149.8 (NPh); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.6; 134.4 (PyPh).



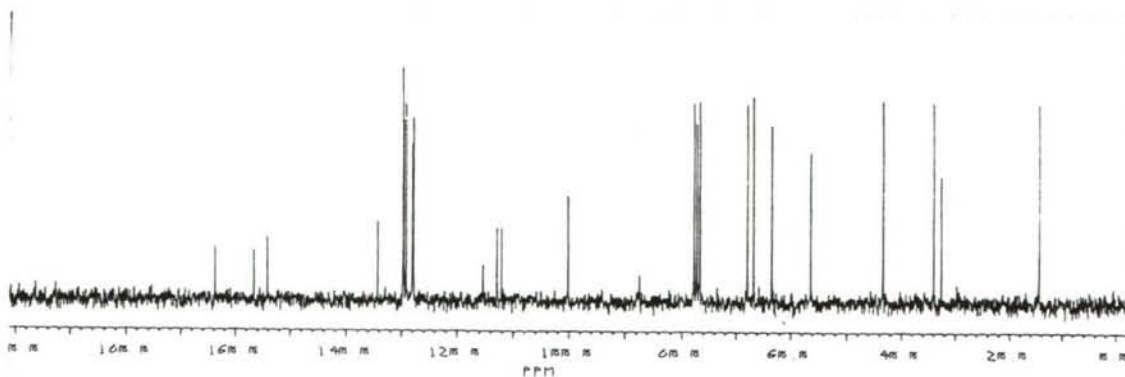
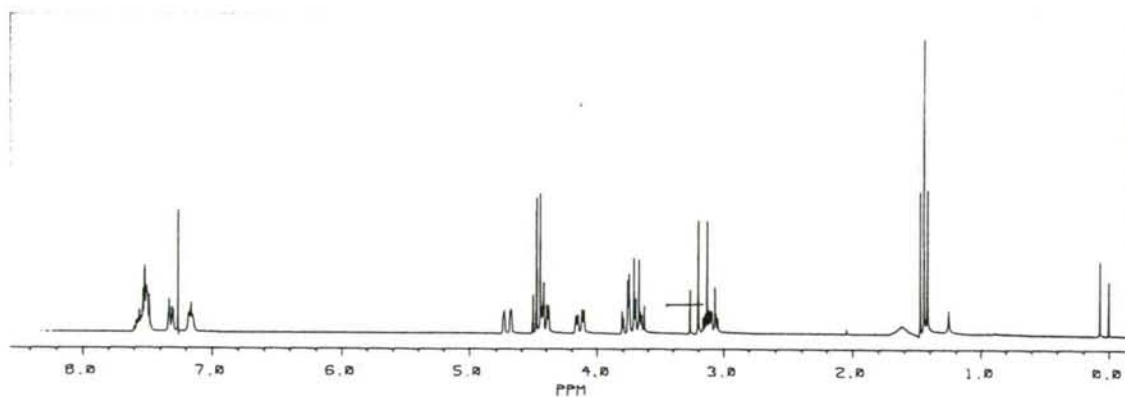


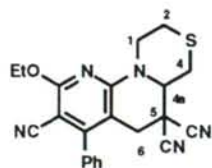
95h

9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-[1,4]oxazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95h.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.10 (1H, ddd, $J = 13.5, 12.3, 3.9$ Hz, Hax-1); 3.07, 3.23 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.67 (1H, t, $J = 10.6$ Hz, Hax-4); 3.65-3.76 (2H, m, Hax-2+Hec-4); 4.13 (1H, dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, Hec-2); 4.40 (1H, dd, $J = 10.7, 3.0$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.70 (1H, dd, $J = 13.5, 2.0$ Hz, Hec-1); 7.13-7.18 (1H, m, PyPh); 7.28-7.34 (1H, m, PyPh); 7.48-7.56 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 32.4 (C-5); 33.8 (C-6); 43.1 (C-1); 56.2 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 66.5 (C-2); 67.6 (C-4); 87.3, 100.0, 154.3, 156.6, 163.7 (Py); 111.9 (PyCN); 112.7, 115.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 127.9, 129.0, 129.4, 129.6, 134.2 (PyPh).



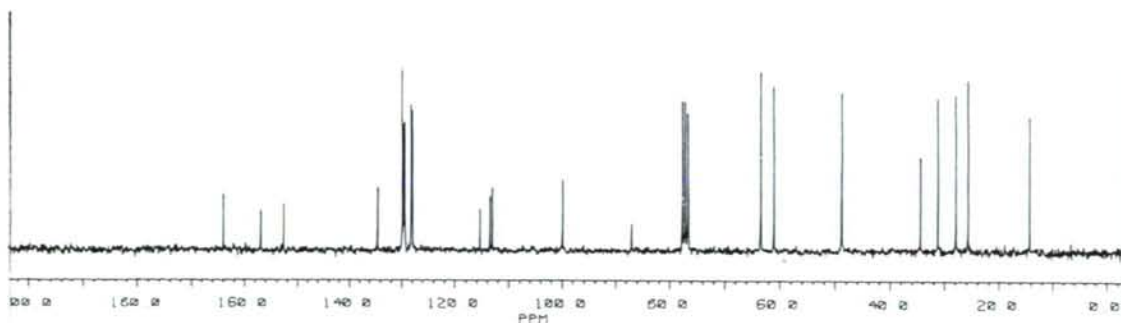
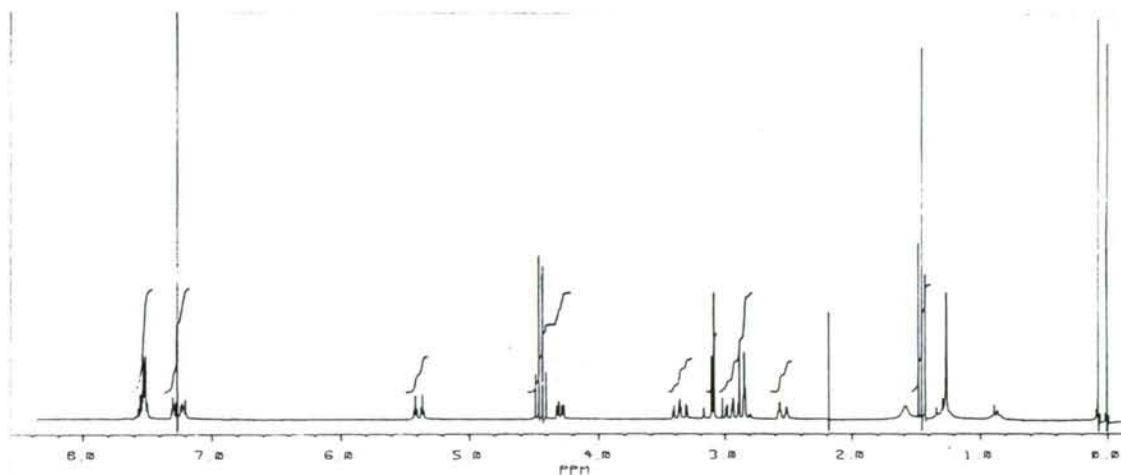


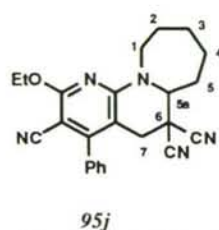
95i

9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-[1,4]tiazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 95i.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.54 (1H, ddd-dt, $J = 13.5$, ~ 2.2 Hz, Hec-2); 2.77-2.99 (3H, m, Hax-2,4+Hec-4); 3.05 (1H, d, $J = 16.3$ Hz, Hec-6); 3.13 (1H, dd, $J = 16.3$, 1.0 Hz, Hax-6); 3.35 (1H, ddd, $J = 13.8$, 12.0, 2.5 Hz, Hax-1); 4.29 (1H, ddd, $J = 9.6$, 3.6, 1.0 Hz, H-4a); 4.44 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.38 (1H, dt, $J = 13.8$, 2.9 Hz, Hec-1); 7.20-7.24 (1H, m, PyPh); 7.26-7.30 (1H, m, PyPh); 7.49-7.57 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 25.6 (C-2); 27.8 (C-6); 34.4 (C-5); 48.7 (C-1); 60.9 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 86.8, 99.8, 152.6, 156.8, 163.9 (Py); 112.8 (PyCN); 113.3, 115.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 127.9, 129.1, 129.4, 129.6; 134.3 (PyPh).

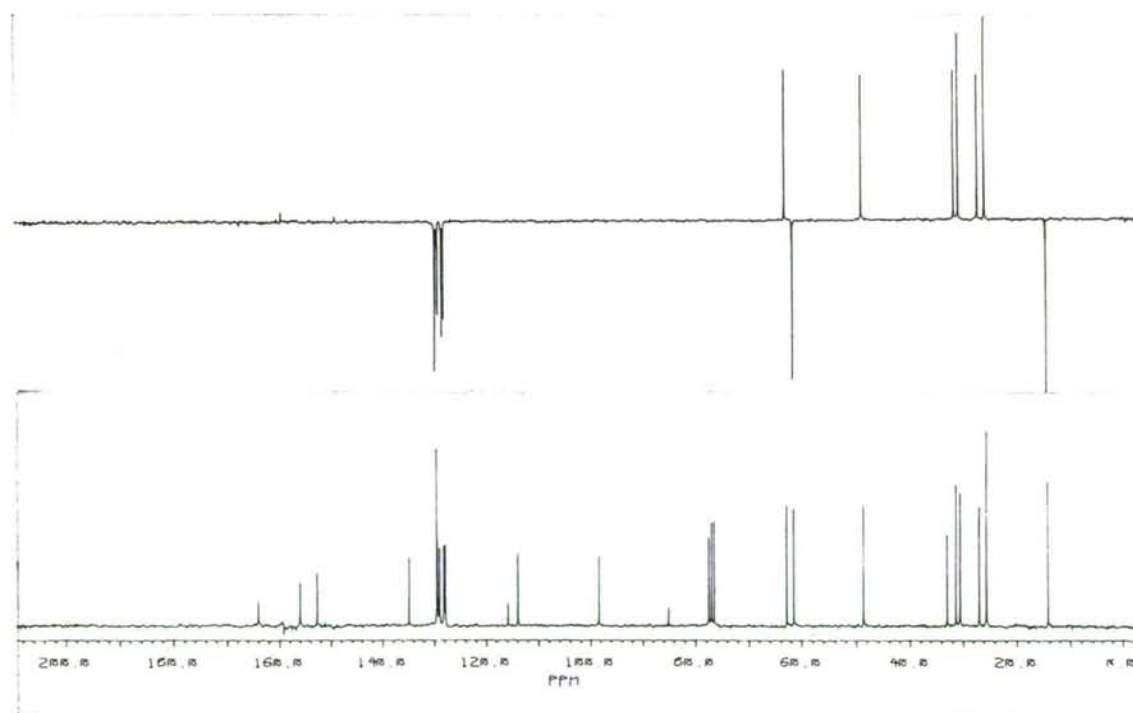
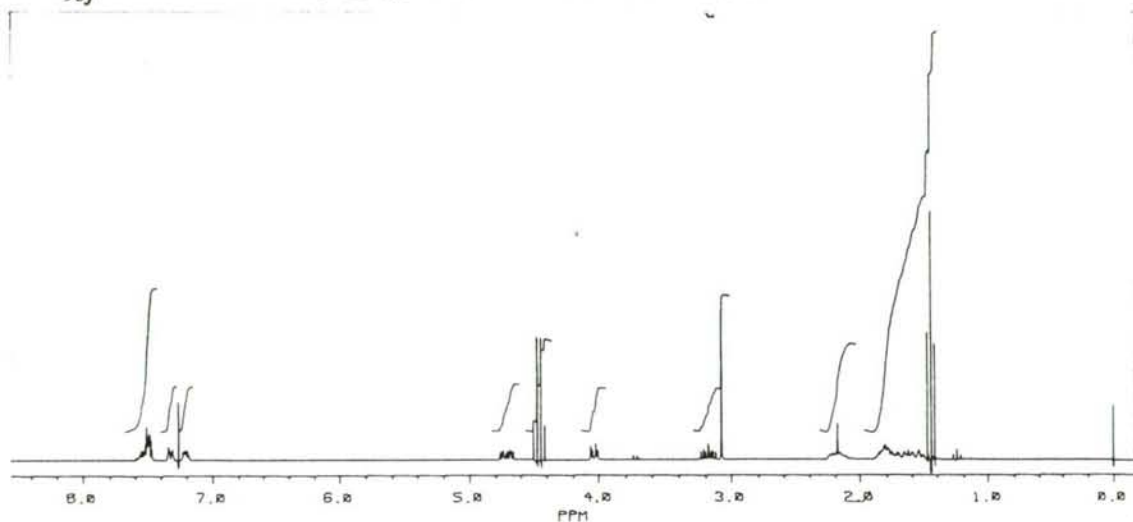


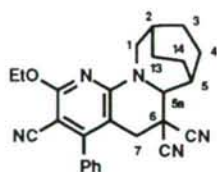


10-etoxi-8-fenil-1,2,3,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-a][1,8]naftiridin-6,9-tricarbonitrilo 95j.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.49-1.85, 2.14-2.85 (8H, m, H-2,3,4,5); 3.07 (2H, s, H-7); 3.17 (1H, ddd, $J \sim 14.2, 8.8, 5.3$ Hz, Hax-1); 4.02 (1H, dd, $J \sim 6.8, 3.5$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.70 (1H, ddd, $J \sim 14.2, 5.9, 4.9$ Hz, Hec-1); 7.19-7.22 (1H, m, Ph); 7.30-7.34 (1H, m, Ph); 7.45-7.55 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 25.6 (C-3,4); 27.0 (C-2); 30.6 (C-5); 31.4 (C-7); 33.0 (C-6); 48.7 (C-1); 61.5 (C-5a); 62.9 (OCH_2); 85.2, 98.3, 156.1, 158.5, 164.0 (Py); 113.9 (PyCN); 115.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.8, 128.2, 128.9, 129.5, 134.8 (Ph).



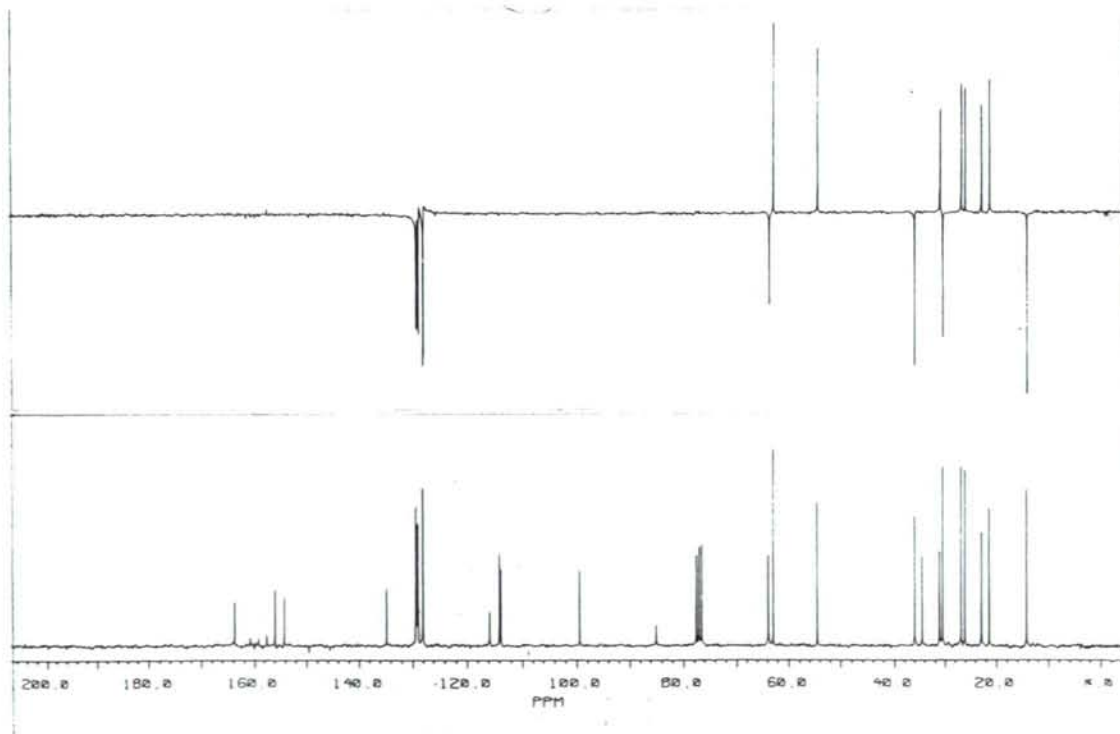
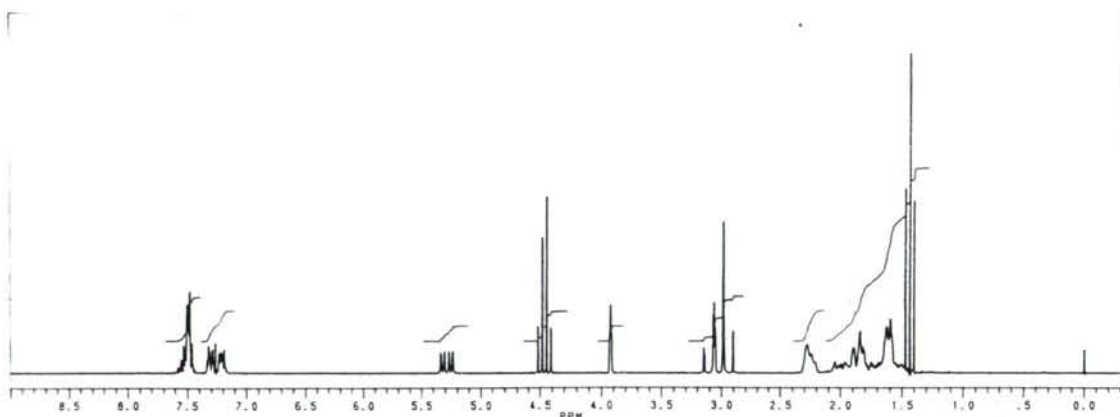


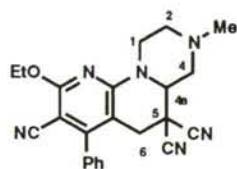
95k

2,5-eteno-10-etoxi-8-fenil-1,2,3,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-a][1,8]naftiridin-6,6,9-tricarbonitrilo 95k.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.51-2.05 (8H, m, H-3,4,13,14); 2.25-2.29 (2H, m, H-2,5); 2.92-3.14 (3H, m, Hax-1, H-7); 3.93 (1H, s, H-5a); 4.47 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.29 (1H, dd, $J = 13.8, 6.1$ Hz, Hec-1); 7.19-7.23 (1H, m, Ph); 7.30-7.33 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.2 (OCH_2CH_3); 21.5, 23.0 (C-3,13); 26.2, 27.0 (C-4,14); 30.4 (C-2); 31.1 (C-7); 34.6 (C-6); 36.1 (C-5); 54.6 (C-1); 63.0 (OCH_2); 64.0 (C-5a); 85.2, 99.5, 154.2, 156.1, 163.8 (Py); 113.8 (PyCN); 114.1, 115.9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 128.1, 128.2, 129.0, 129.4, 134.7 (Ph).



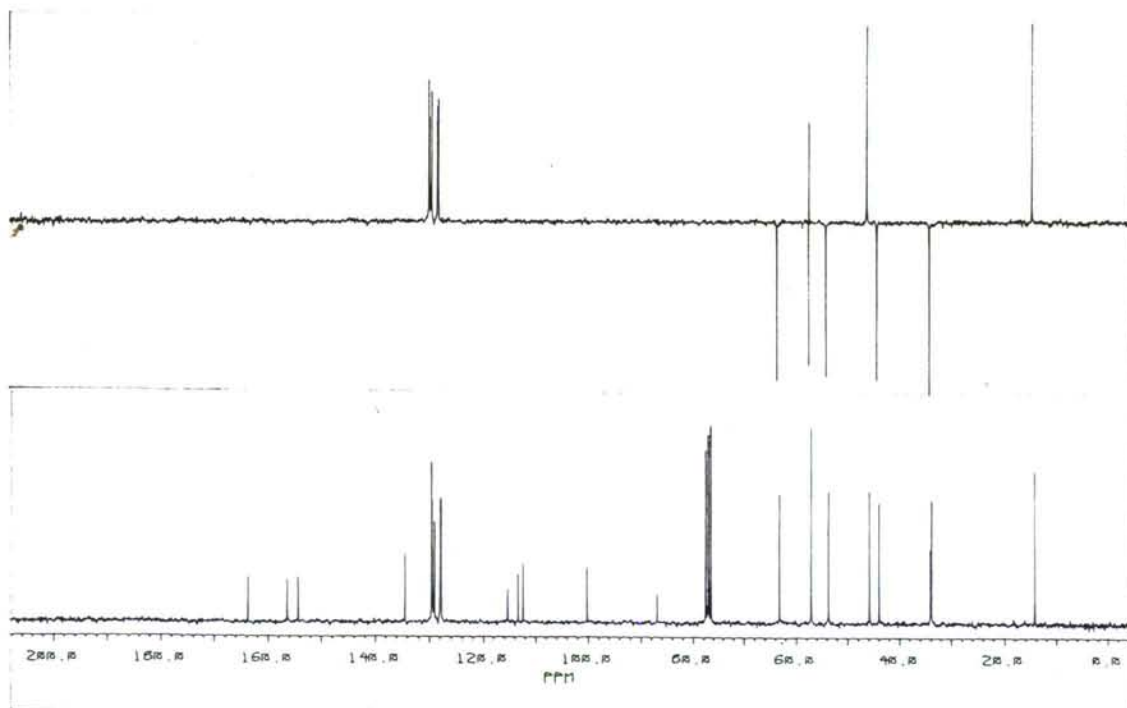
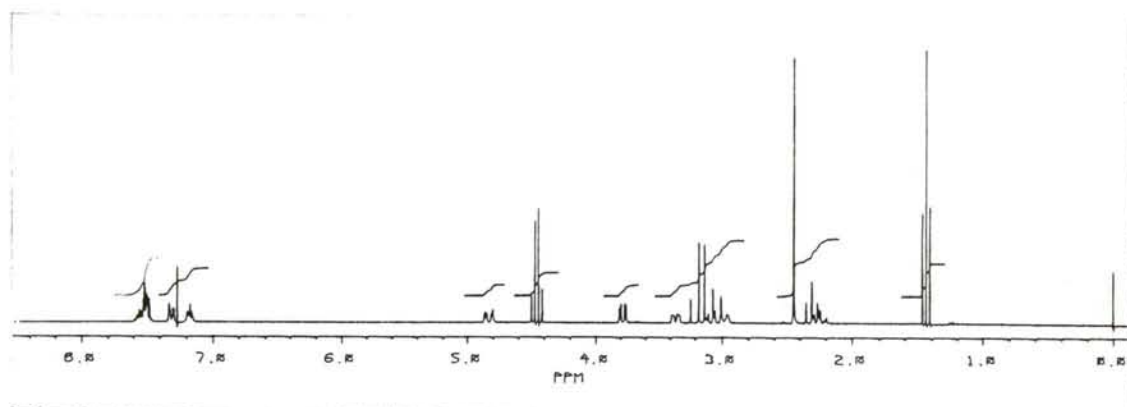


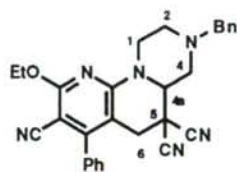
115a

9-etoxi-7-fenil-N-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115a

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.44 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.25 (1H, m~td, $J = \sim 11.0$, ~ 3.0 Hz, Hax-2); 2.30 (1H, dd~t, $J = 10.9$ Hz, Hax-4); 2.44 (3H, s, NCH_3); 2.94-3.00 (1H, m, Hec-2); 3.08 (1H, m~td, $J = \sim 11.0$, ~ 3.4 Hz, Hax-1); 3.10, 3.20 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.35 (1H, ddd, $J = 11.0$, 3.4, 1.8 Hz, Hec-4); 3.77 (1H, dd, $J = 10.8$, 3.4 Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.82 (1H, m~ddd, Hec-1); 7.15-7.18 (1H, m, PyPh); 7.27-7.32 (1H, m, PyPh); 7.47-7.52 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.8 (C-6); 34.1 (C-5); 43.9 (C-2); 45.8 (NCH_3); 53.7 (C-4); 56.9 (C-4a); 57.0 (C-1); 63.2 (OCH_2); 86.8, 100.2, 154.3, 156.4, 163.7 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.8, 128.0, 129.0, 129.4, 129.5; 134.4 (PyPh).



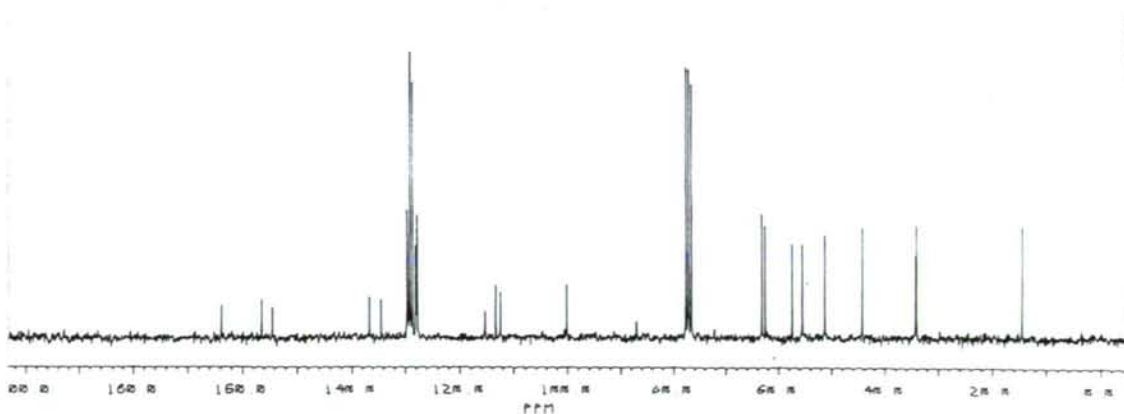
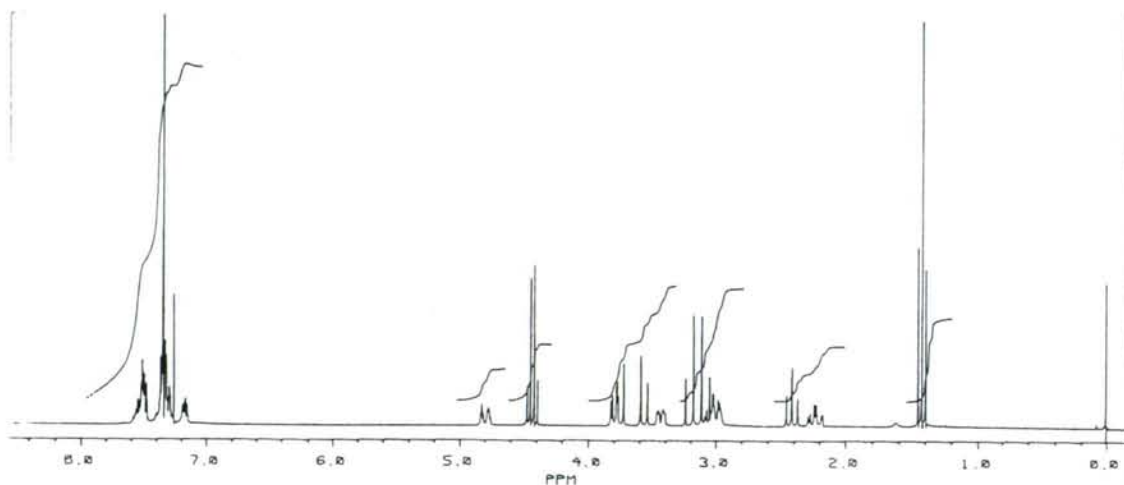


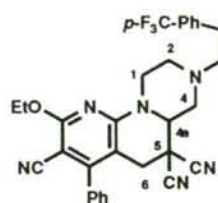
115b

N-3-bencil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.23 (1H, td, $J = -12.5$, ~ 3.3 Hz, Hax-2); 2.41 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, Hax-4); 2.97-3.08 (2H, m, Hax-1+Hec-2); 3.08, 3.21 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.43 (1H, ddd, $J = 10.9$, 3.4, 1.9 Hz, Hec-4); 3.56, 3.75 (1H, sistema AB, $J = 12.9$ Hz, NCH_2Ph); 3.80 (1H, dd, $J = 10.9$, 3.4 Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.75-4.83 (1H, m-ddd, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.26-7.36 (5H+1H, m, Bn+PyPh); 7.40-7.60 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 34.0 (C-6); 34.2 (C-5); 44.1 (C-2); 51.2 (C-4); 55.5 (C-1); 57.3 (C-4a); 62.5 (CH_2Ph); 63.2 (OCH_2); 86.7, 100.1, 154.4, 156.4, 163.7 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 127.7, 128.6, 136.7 (Bn); 127.7, 128.0, 129.0, 129.4, 129.5; 134.4 (PyPh).



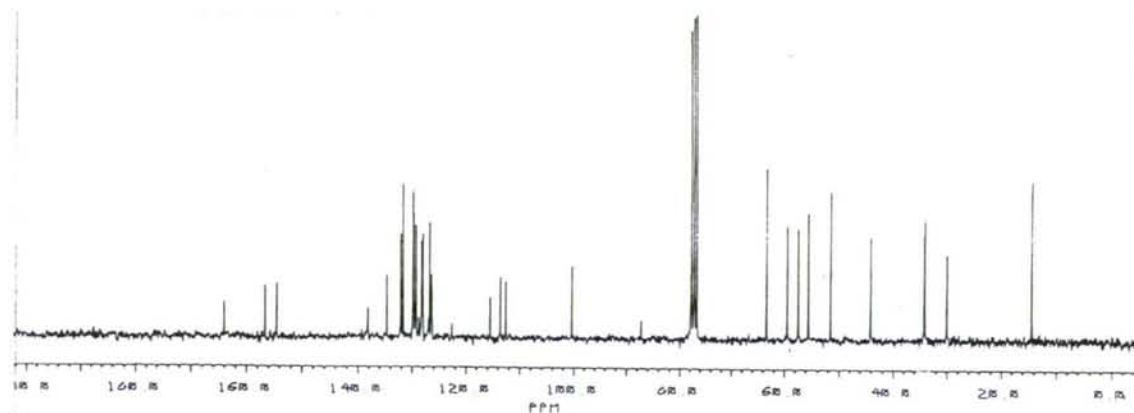
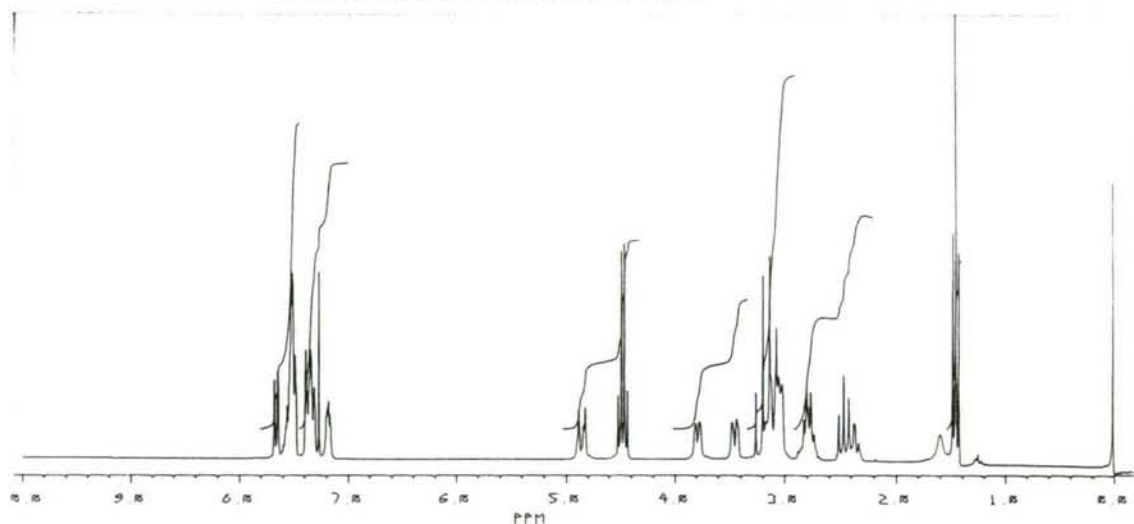


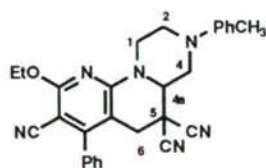
115c

9-etoxi-7-fenil-N-3-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.36 (1H, td, $J = 11.5, 2.9$ Hz, Hax-2); 2.46 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, Hax-4); 2.73-2.82 (2H, m, CH_2Ph); 3.00-3.20 (4H, m, Hax-1+Hec-2+NCH₂); 3.07, 3.23 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.42-3.47 (1H, m-ddd, Hec-4); 3.79 (1H, dd, $J = 10.9, 2.9$ Hz, H-4a); 4.46 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.82-4.88 (1H, m ~ ddd, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.30-7.40 (1H+2H, m, PyPh+ CF_3Ph); 7.50-7.60 (3H+1H, m, PyPh+ CF_3Ph); 7.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, CF_3Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 34.0 (C-6); 34.1 (C-5); 44.0 (C-2); 51.4 (C-4); 55.4 (C-1); 57.2 (C-4a); 59.3 (NCH₂); 63.2 (OCH_2); 87.0, 100.1, 154.3, 156.5, 163.8 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 122.4, 126.2, 126.3, 126.6, 126.8, 128.5, 131.5, 131.9, 138.0 (CF_3Ph); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.6; 134.5 (PyPh).



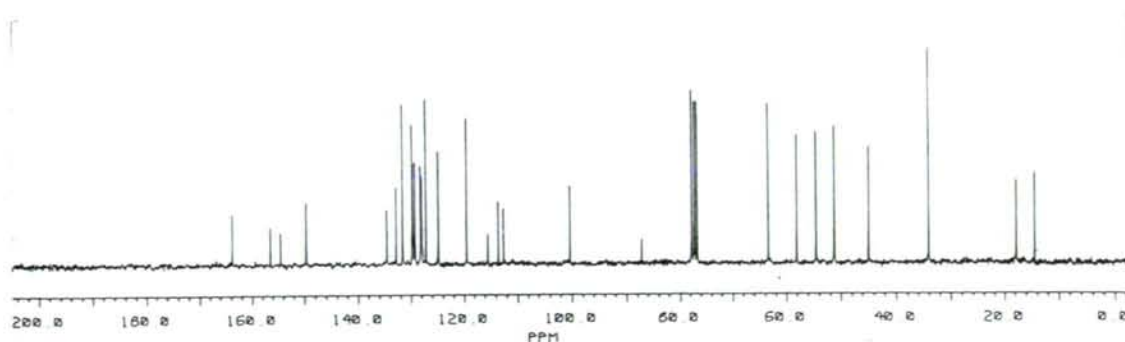
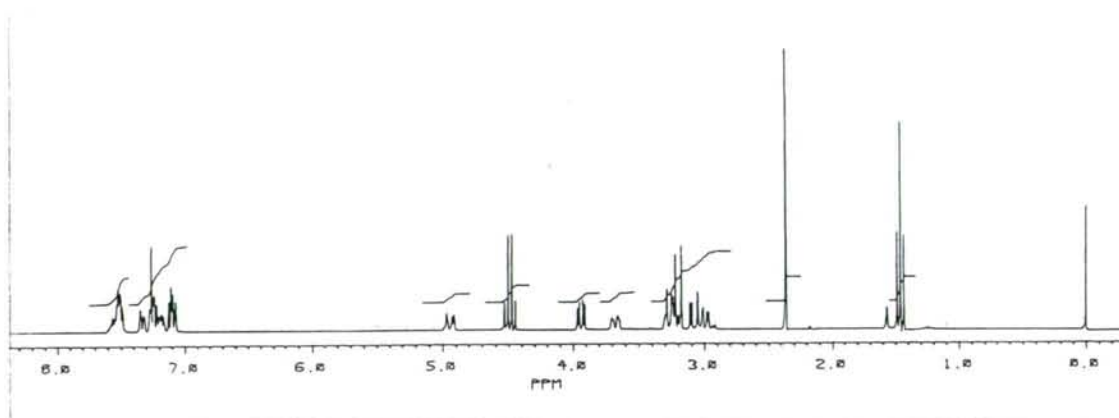


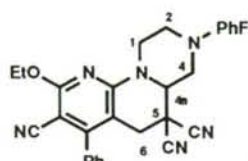
115d

9-etoxi-7-fenil-N-3-(o-tolil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridina-5,5,8-tricarbonitrilo 115d.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.37 (3H, s, PhCH_3); 2.97 (1H, td, $J = \sim 10.5, 3.0$ Hz, Hax-2); 3.05 (1H, t, $J = 10.7$ Hz, Hax-4); 3.19, 3.25 (2H, sistema AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3.18-3.30 (2H, m, Hax-1+Hec-2); 3.64-3.70 (1H, m, Hec-4); 3.93 (1H, dd, $J = 10.6, 3.4$ Hz, H-4a); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.90-4.98 (1H, m, Hec-1); 7.08-7.18 (2H, m, MePh); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.23-7.30 (2H, m, MePh); 7.32-7.36 (1H, m, PyPh); 7.49-7.58 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 17.7 (PhCH_3); 33.9 (C-5,6); 44.7 (C-2); 51.1 (C-4); 54.4 (C-1); 57.9 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 87.1, 100.2, 154.5, 156.5, 163.7 (Py); 112.4 (PyCN); 113.4, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 119.3, 124.7, 127.0, 131.4, 132.7, 149.7 (MePh); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.6; 134.5 (PyPh).



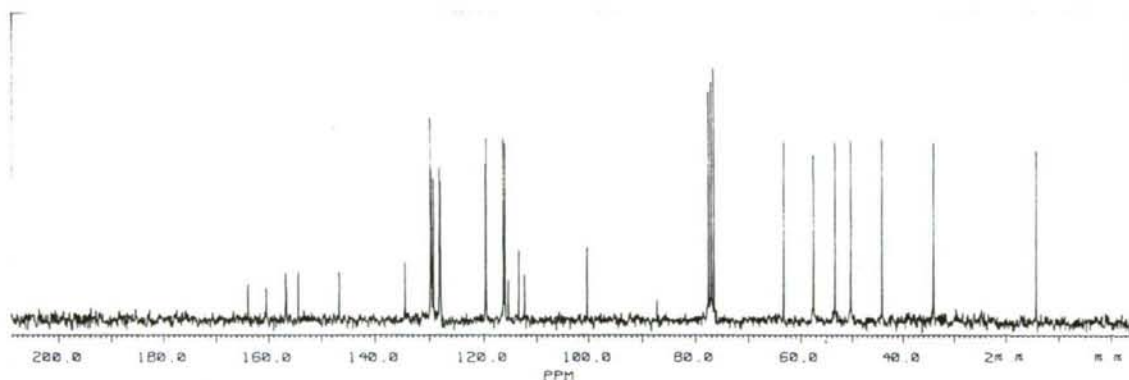
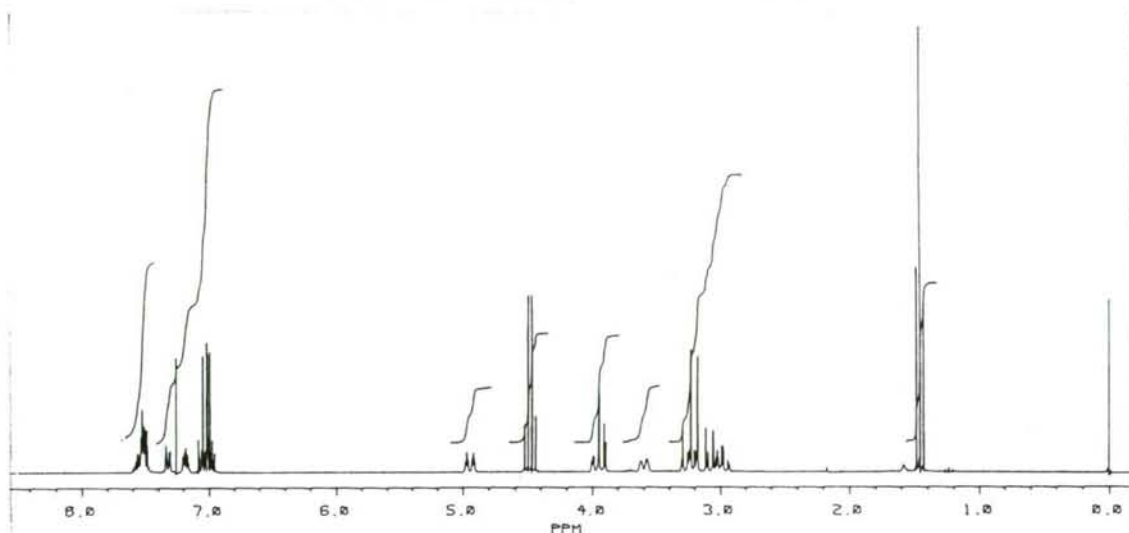


115e

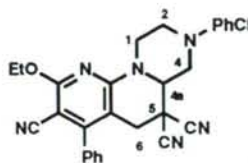
9-etoxi-7-fenil-N-3-(4-fluorofenil)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirizino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115e.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.99 (1H, td, $J = 11.9, 3.3$ Hz, Hax-2); 3.05 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, Hax-4); 3.14, 3.25 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.19-3.30 (1H, m-td, $J = -12.9, 3.4$ Hz, Hax-1); 3.57-3.63 (1H, m-ddd, Hec-2); 3.90-3.96 (1H, m-dd, $J = -9.7, 3.5$ Hz, H-4a); 3.94-4.01 (1H, m-ddd, Hec-4); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.90-4.98 (1H, m-ddd, Hec-1); 6.95-7.08 (4H, m, FPh); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.32-7.36 (1H, m, PyPh); 7.49-7.58 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.9 (C-5,6); 43.9 (C-2); 50.2 (C-4); 53.3 (C-1); 57.4 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 87.1, 100.2, 154.2, 156.6, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.3, 115.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 116.1 (d, $J = 21.9$ Hz, FCorto), 119.5 (d, $J = 7.9$ Hz, FCmeta), 146.5 (FCpara), 158 (d, $J = 241$ Hz, FCipso); 127.8, 128.0, 129.1, 129.5, 129.7; 134.3 (PyPh).

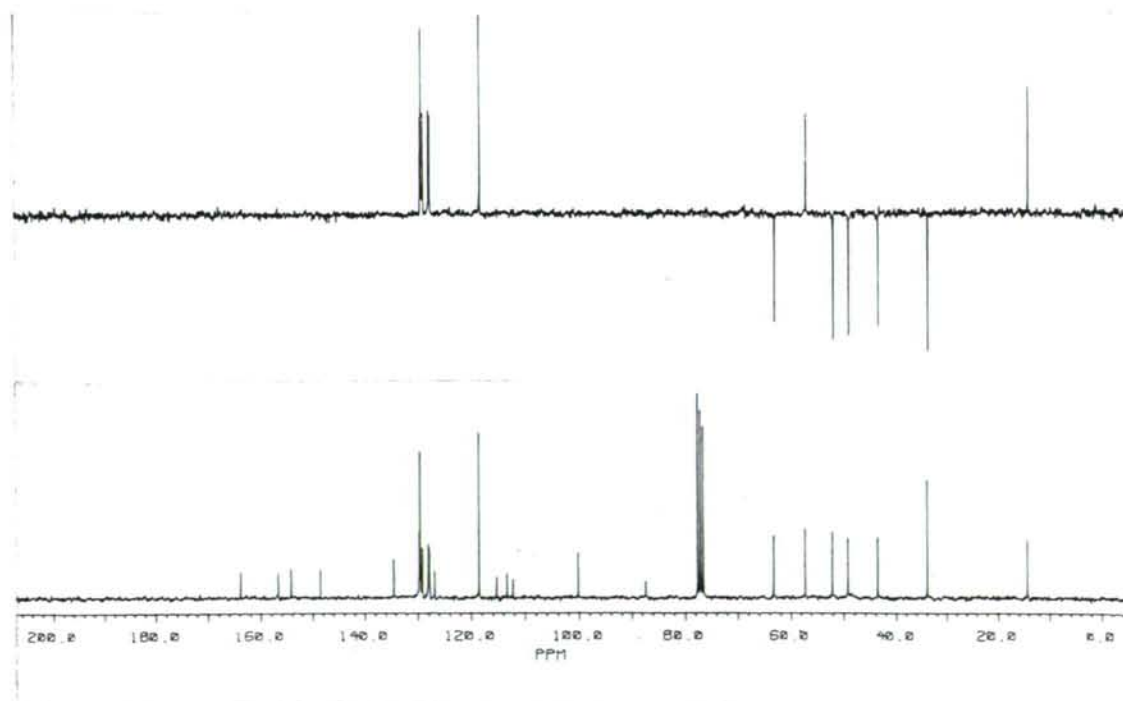
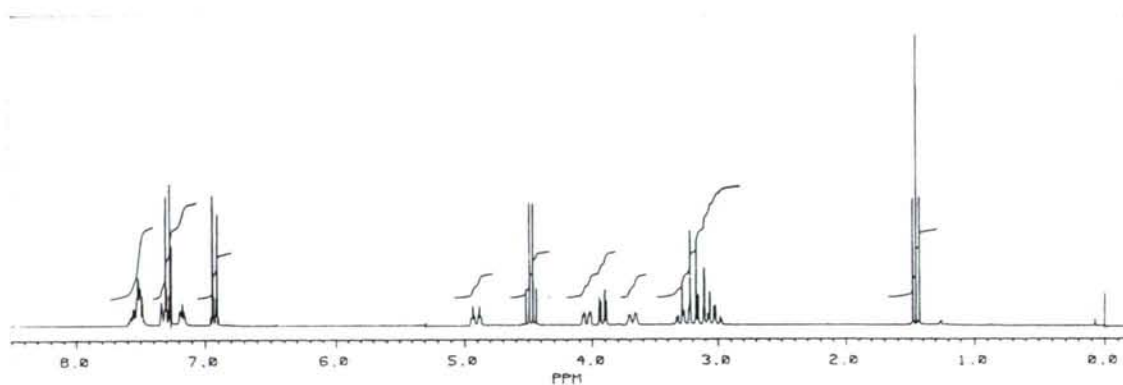


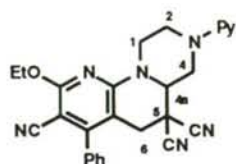
N-3-(4-clorofenil)-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirizino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo **115f**.

**115f**

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.05 (1H, td, $J = 11.9, 3.3$ Hz, Hax-2); 3.13 (1H, m-dd, Hax-4); 3.16, 3.28 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.24-3.35 (1H, m-td, Hax-1); 3.92 (1H, dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, H-4a); 3.55-3.63 (1H, m-dc, Hec-2); 4.06 (1H, ddd, $J = 11.7, 3.4, 2.0$ Hz, Hec-4); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.88-4.93 (1H, m-dt, Hec-1); 6.94, 7.21 (4H, sistema AB, $J = 8.9$ Hz, ClPh); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.27-7.33 (1H, m, PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.9 (C-5,6); 43.6 (C-2); 49.2 (C-4); 52.0 (C-1); 57.2 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 87.9, 100.2, 154.2, 156.7, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.3, 115.2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 118.5, 126.8, 129.1, 148.4 (ClPh); 127.8, 128.0, 129.5, 129.7, 134.4 (PyPh).



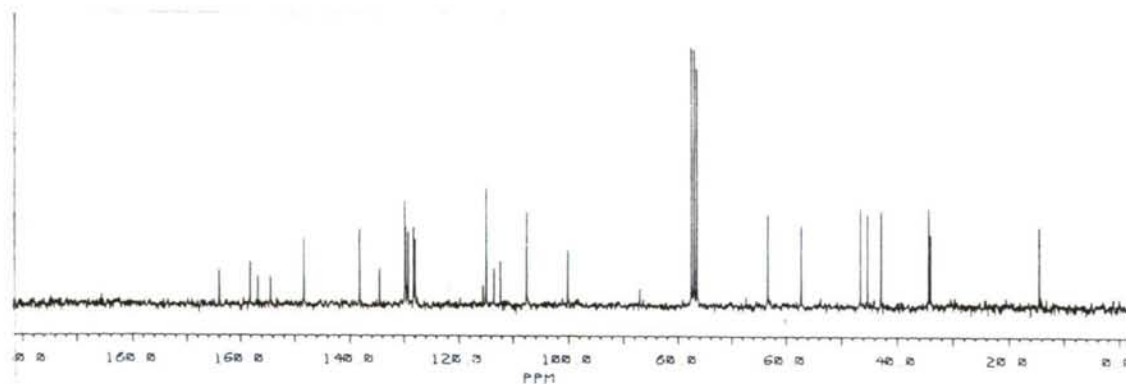
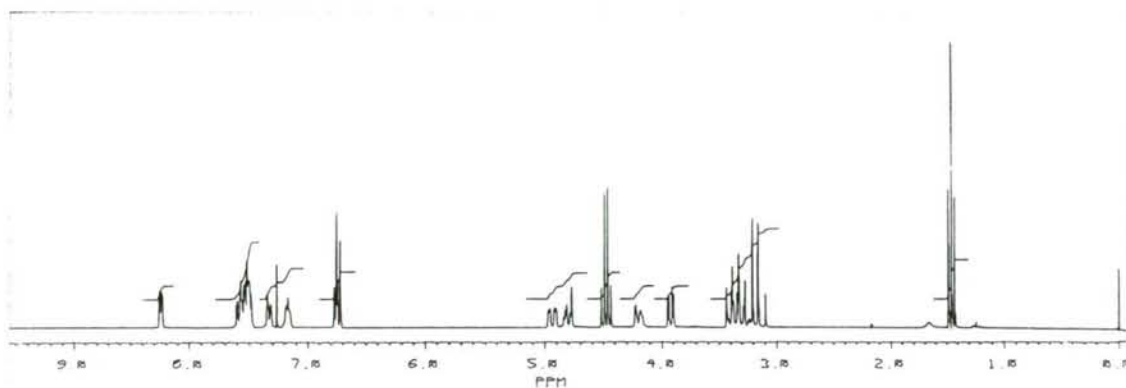


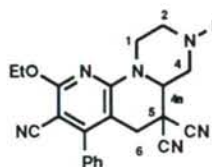
115h

9-etoxi-7-fenil-N-3-(piridin-2-il)-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115h.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.13, 3.24 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.23-3.44 (3H, m, Hax-1,2,4); 3.92 (1H, dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, H-4a); 4.18-4.23 (1H, m, Hec-2); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.77-4.83 (1H, m, Hec-4); 4.93 (1H, ddd, $J = 12.9, 3.4, 1.4$ Hz, Hec-1); 6.72-6.77 (2H, m, HPy-3,5); 7.15-7.19 (1H, m, PyPh); 7.30-7.35 (1H, m, PyPh); 7.48-7.52 (3H, m, PyPh); 7.50-7.60 (1H, m, HPy-4); 8.23-8.26 (1H, m, HPy-6).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.8 (C-5); 34.2 (C-6); 42.7 (C-2); 45.2 (C-4); 46.5 (C-1); 57.1 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 87.0, 100.1, 154.2, \dagger 56.6, 163.8 (PyPh); 112.2 (PyCN); 113.3, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 107.5, 114.8, 138.1, 148.2, 157.9 (Py); 127.8, 128.1, 129.1, 129.5, 129.7, 134.4 (Ph).



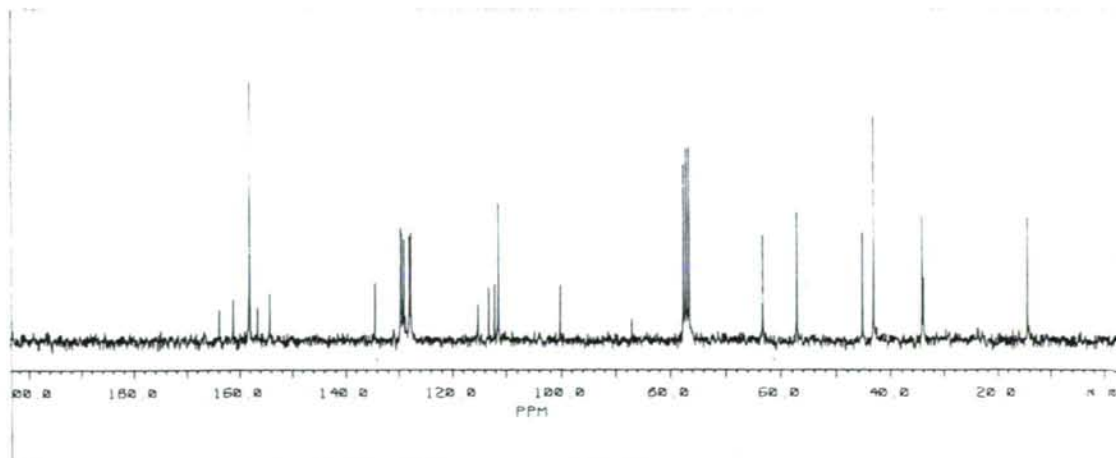
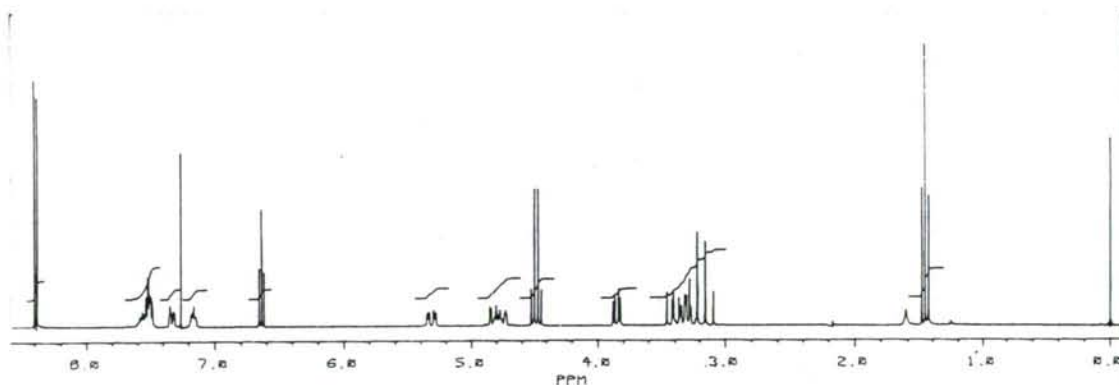


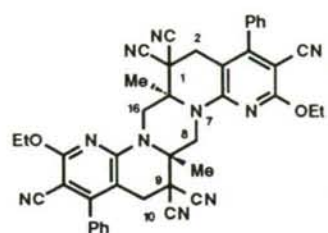
115i

9-etoxi-7-fenil-N-3-[1,3]pirazino-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo 115i.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.12, 3.24 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.22-3.40 (2H, m, Hax-1,2); 3.41 (1H, dd, $J = 13.2, 10.5$ Hz, Hax-4); 3.85 (1H, dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, H-4a); 4.50 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.69-4.89 (2H, m, Hec-2,4); 5.31 (1H, ddd, $J = 13.2, 3.6, 1.5$ Hz, Hec-1); 6.64 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, Hpir-5); 7.16-7.20 (1H, m, PyPh); 7.27-7.33 (1H, m, PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, PyPh); 8.39 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, Hpir-4,6).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 33.8 (C-5); 34.1 (C-6); 43.2 (C-2,4); 45.1 (C-1); 57.1 (C-4a); 63.2 (OCH_2); 86.9, 100.1, 154.3, 156.5, 163.8 (Py); 112.2 (PyCN); 113.2, 115.3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111.5, 158.0, 161.1 (Pir); 127.7, 128.1, 129.1, 129.5, 129.6, 134.4 (PyPh).



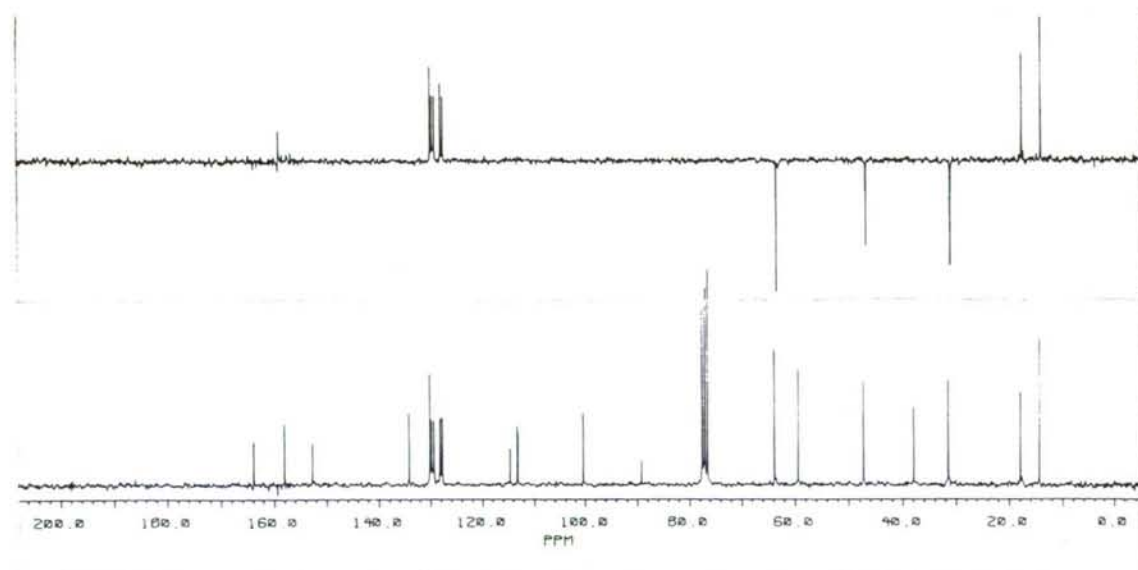
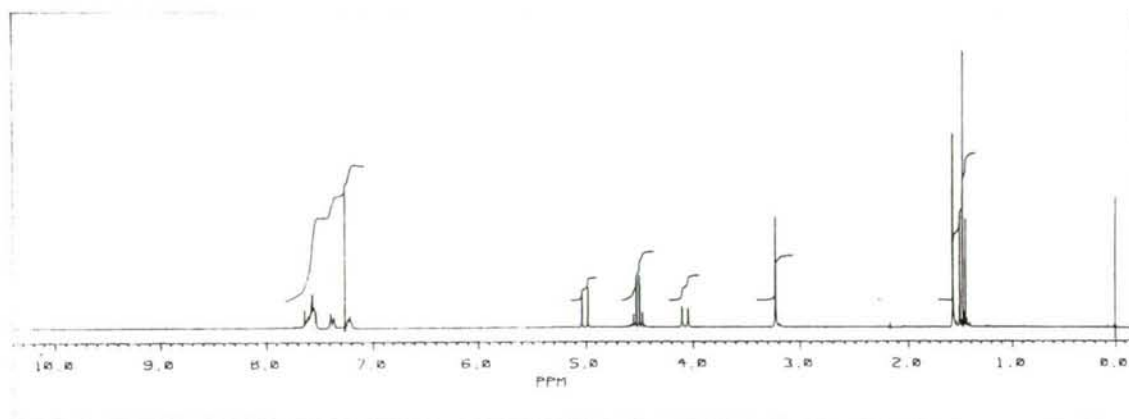


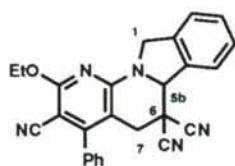
(±) 120

3,11-difenil-5,13-dietoxi-trans-8a,16a-dimetil-1,2,8,8a,10,16,16a-octahidro-1H-pirazino[1,2- α :4,5- α']bis[1,8]naftiridin-1,1,4,9,9,12-hexacarbonitrilo 120.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.47 (6H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.57 (6H, s, NCCH_3); 3.22 (4H, s, H-2,10); 4.07, 5.00 (4H, sistema AB, $J = 14.2$ Hz, H-8,16); 4.50 (4H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.21-7.24 (1H, m, PyPh); 7.36-7.40 (1H, m, PyPh); 7.53-7.64 (6H, m, PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.3 (OCH_2CH_3); 17.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)$]; 31.4 (C-2,10); 37.9 (C-1,9); 47.2 (C-8,16); 59.3 (C-8a,16a); 63.8 (OCH_2); 89.2, 100.3, 152.6, 159.3, 163.8 (Py); 113.1 (PyCN); 113.2, 114.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.6, 128.1, 129.3, 129.7, 130.0, 134.1 (Ph).



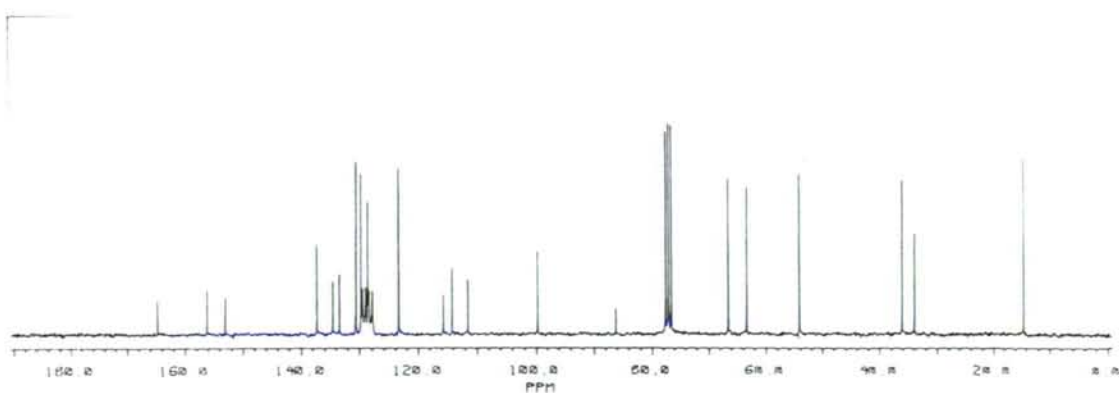
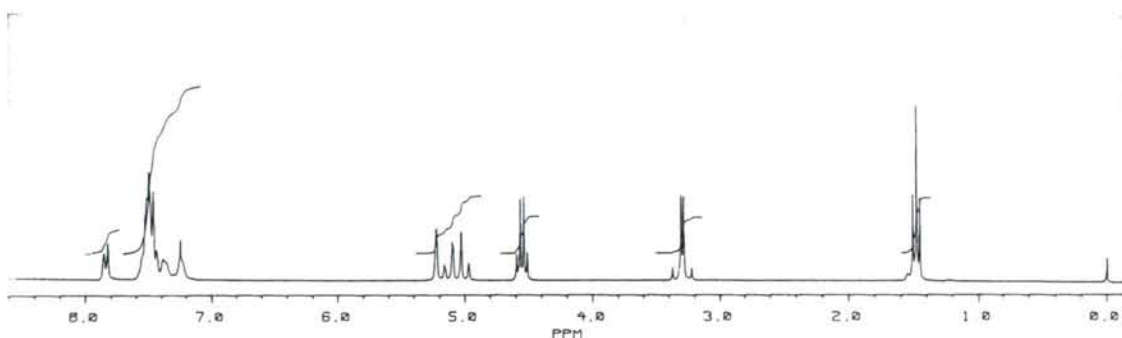


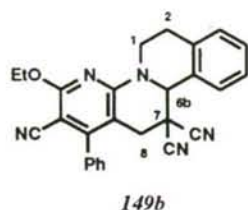
149a

10-etoxi-8-fenil-1,5b,6,7-tetrahidroindolo[2,1-a][1,8]naftiridin-6,9-tricarbonitrilo 149a

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.27, 3.35 (2H, sistema AB, $J = 16.3$ Hz, H-7); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.00 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, Hax-1); 5.14 (1H, dd, $J = 15.3$, 2.5 Hz, Hec-1); 5.23 (1H, sa, H-5b); 7.03-7.13 (1H, m, PyPh); 7.18-7.22 (1H, m, PyPh); 7.22-7.38 (3H+3H, m, PyPh+NCH₂Ph); 7.82-7.86 (1H, m, NCH₂Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 33.9 (C-6); 36.0 (C-7); 54.1 (C-1); 63.2 (OCH_2); 66.5 (C-5b); 86.2, 99.7, 152.9, 156.1, 164.6 (Py); 111.5 (PyCN); 114.2, 115.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 123.3, 127.9, 129.0, 129.5, 133.3, 137.3 (NCH₂Ph); 128.5, 128.6, 129.5, 129.7, 130.5, 134.6 (PyPh).

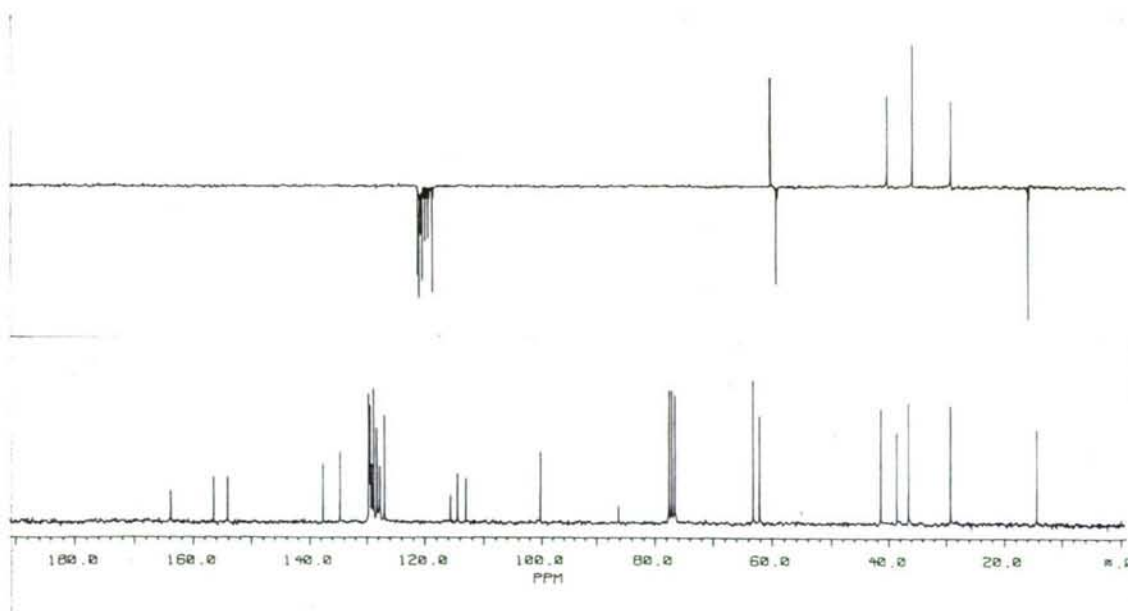
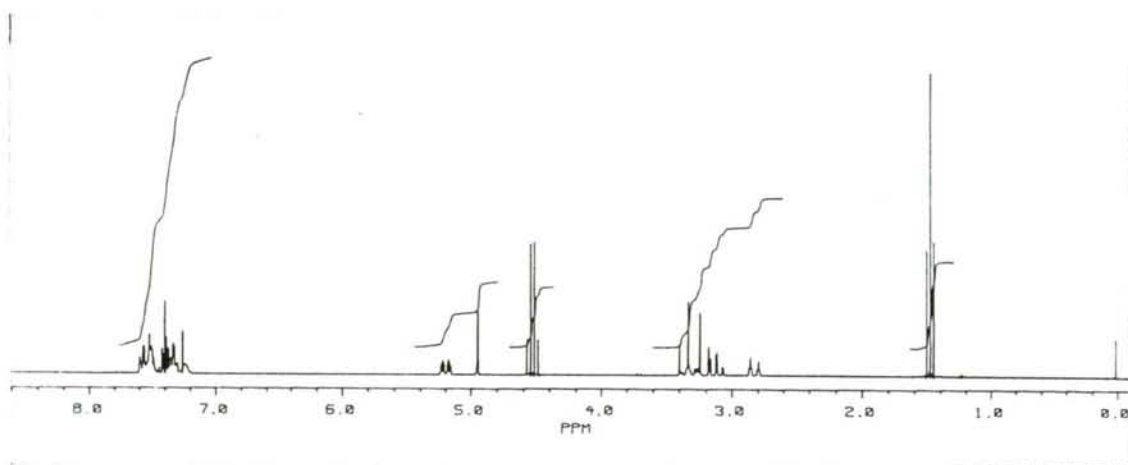


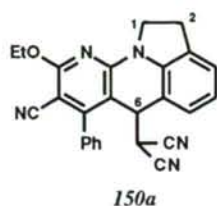


11-etoxy-9-fenil-2,6b,7,7b-tetrahydro-1H-isoquinolo[2,1-a][1,8]naftiridin-7,7,10-tricarbonitrilo 149b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.82 (1H, dt, $J = 15.5, 2.3$ Hz, Hec-2); 3.11 (1H, td, $J = 12.5, 2.3$ Hz, Hax-1); 3.21, 3.37 (2H, sistema AB, $J = 16.6$ Hz, H-8); 3.33 (1H, ddd, $J = 15.5, 12.5, 4.4$ Hz, Hax-2); 4.52 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.95 (1H, s, H-6b); 5.19 (1H, ddd, $J = 12.5, 4.4, 2.3$ Hz, Hec-1); 7.20-7.60 (5H+4H, m, PyPh+NCH₂Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 29.2 (C-2); 36.5 (C-8); 38.5 (C-7); 41.3 (C-1); 62.0 (C-6b); 63.1 (OCH_2); 86.2, 100.1, 154.1, 156.4, 163.8 (Py); 113.0 (PyCN); 114.4, 115.0 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 126.9, 127.7, 128.2, 129.0, 129.5, 137.6 (NCH₂Ph); 128.2, 128.7, 129.3, 129.4, 129.6, 134.6 (PyPh).

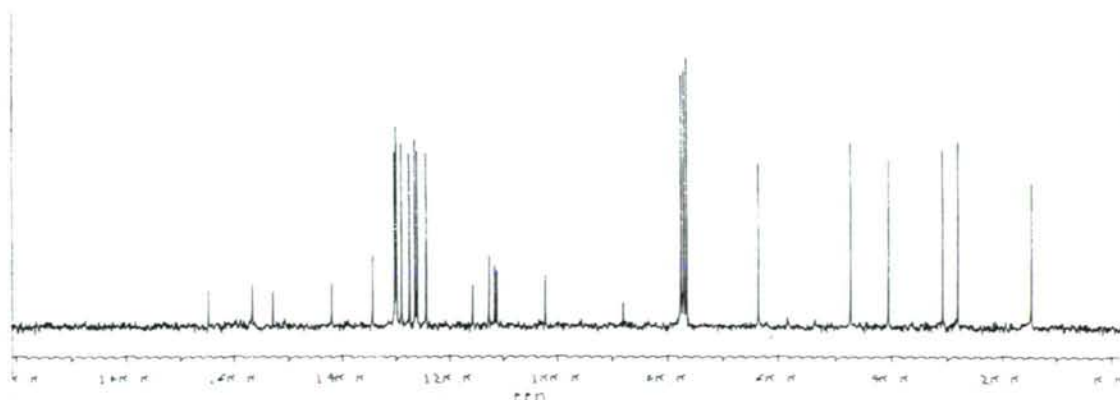
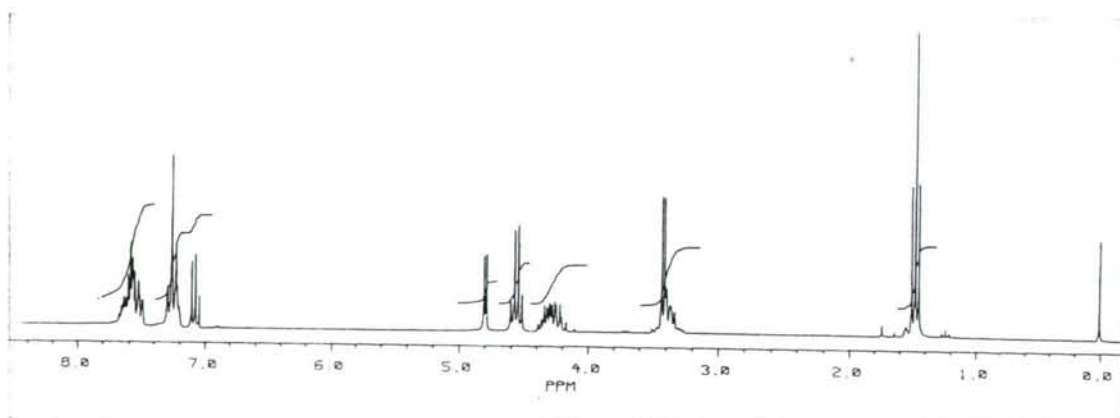


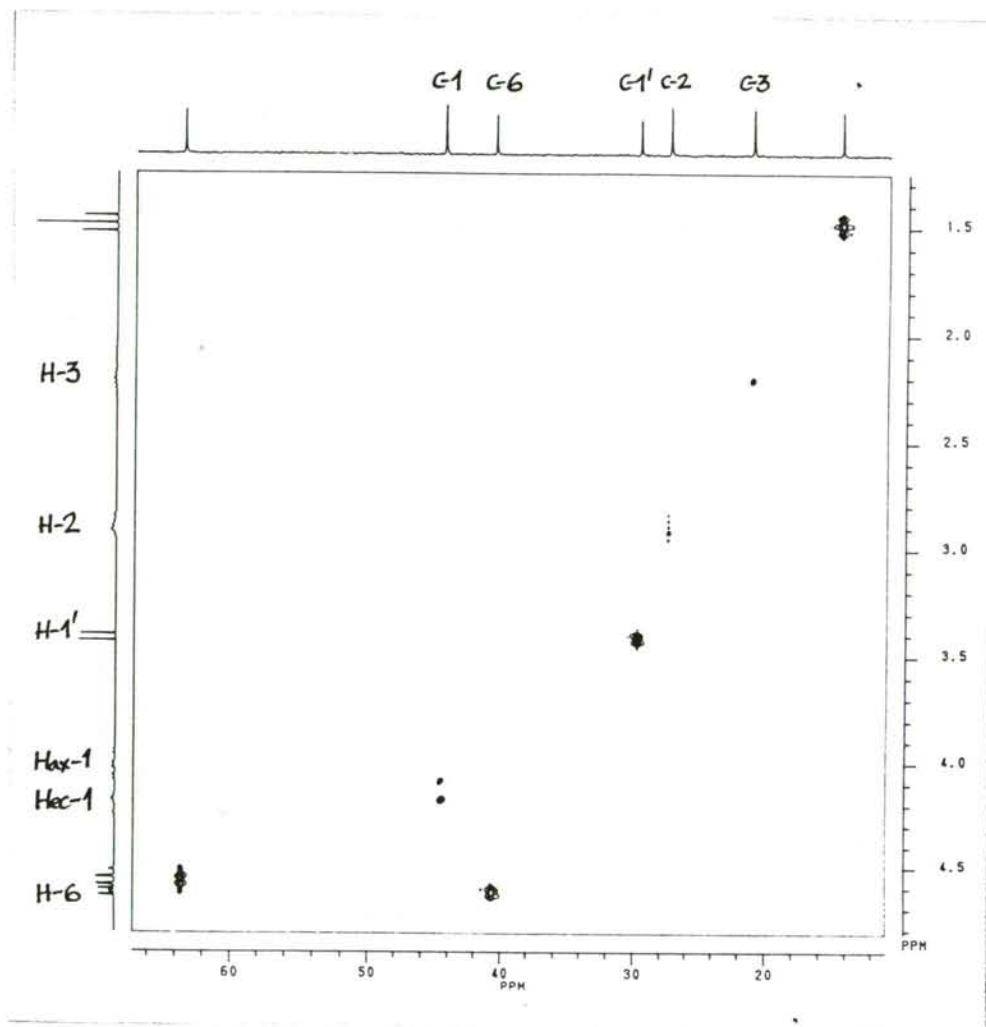


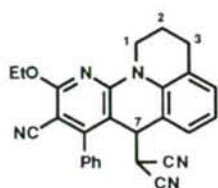
6-(1,1-dicianometil)-9-etoxi-7-fenil-2,6-dihidro-1H-indolo[1,8,7-a,b][1,8]nafiridin-8-carbonitrilo 150a.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.33-3.42 (2H, m, H-2); 3.42 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4.20-4.36 (2H, m, H-1); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.80 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-6); 7.04-7.07 (1H, m, NPh); 7.19-7.29 (2H+1H, m, PyPh+NPh); 7.48-7.67 (3H+1H, m, PyPh+NPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 28.2 (C-2); 30.8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 40.4 (C-6); 47.2 (C-1); 63.1 (OCH_2); 87.9, 102.0, 152.6, 156.4, 164.6 (Py); 110.9, 111.3, 115.4 (CN); 112.3, 124.2, 125.9, 126.3, 127.3, 141.8 (NPh); 128.9, 129.8, 129.9, 130.1, 134.2 (PyPh).



2DHETCOR ($^1\text{H} / ^{13}\text{C}$, 200MHz, CDCl_3) para el compuesto *150b*.

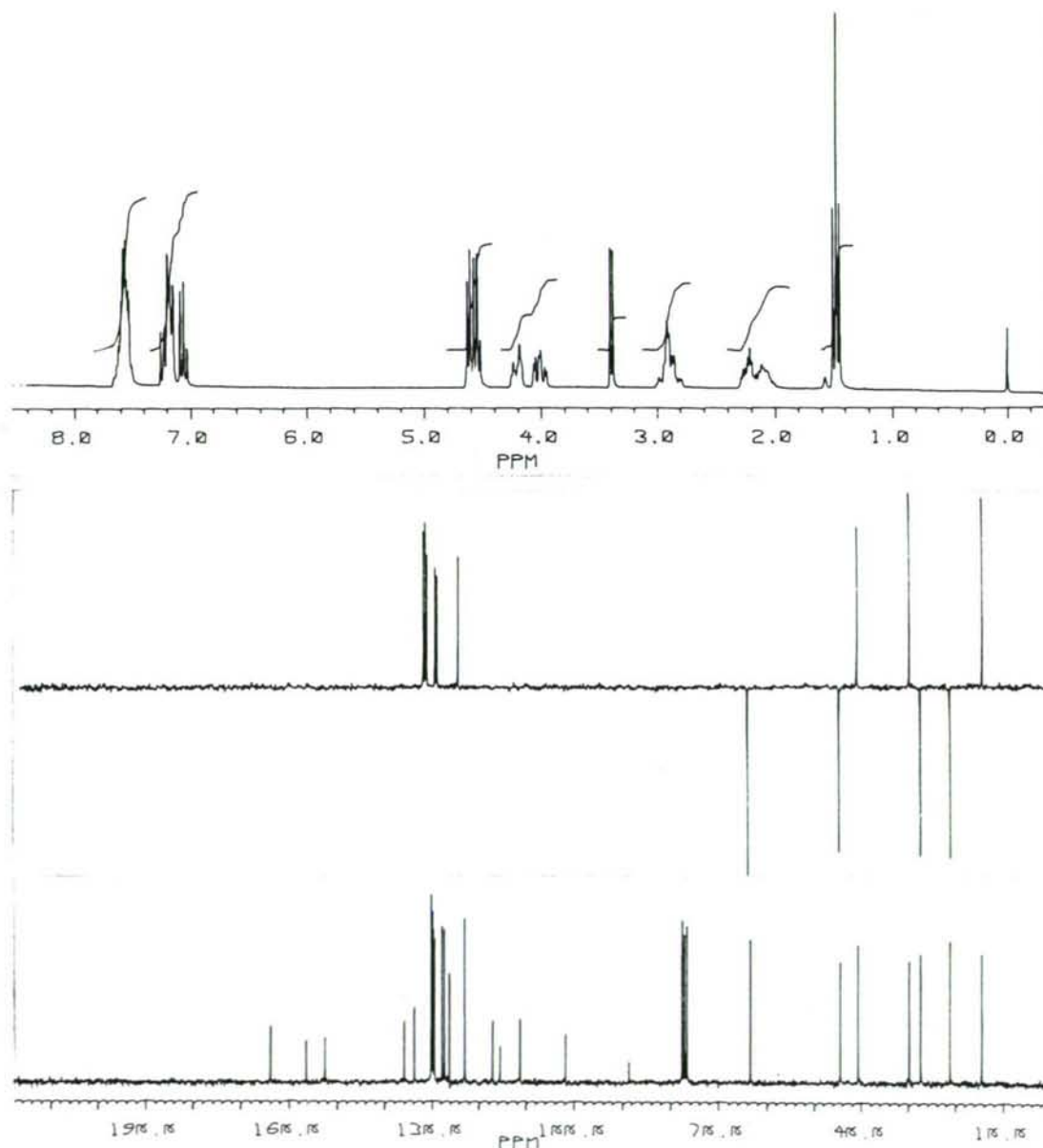


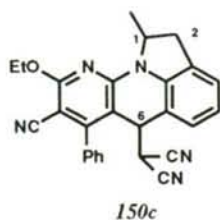
150b

7-(1,1-dicianometil)-10-etoxi-8-fenil-1,2,3,7-tetrahidroquinol[1,9-a,b][1,8]naftiridin-9-carbonitrilo
150b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.95-2.25 (2H, m, H-3); 2.78-3.02 (2H, m, H-2); 3.32 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4.00 (1H, ddd, $J = 13.2, 11.2, 3.9$ Hz, Hax-1); 4.20 (1H, dtd, $J = 13.2, 4.2, 1.5$ Hz, Hec-1); 4.49 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.54 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7); 6.95-7.01 (1H, m, NPh); 7.10-7.18 (1H+2H, m, NPh+PyPh); 7.41-7.56 (1H+3H, m, NPh+PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 21.0 (C-2); 27.4 (C-3); 29.7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 40.5 (C-7); 44.3 (C-1); 63.4 (OCH_2); 88.5, 101.6, 156.3, 163.7 (Py); 111.2, 115.4 (CN); 116.9, 122.9, 126.1, 127.2, 127.7, 135.7 (NPh); 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.6 (PyPh).

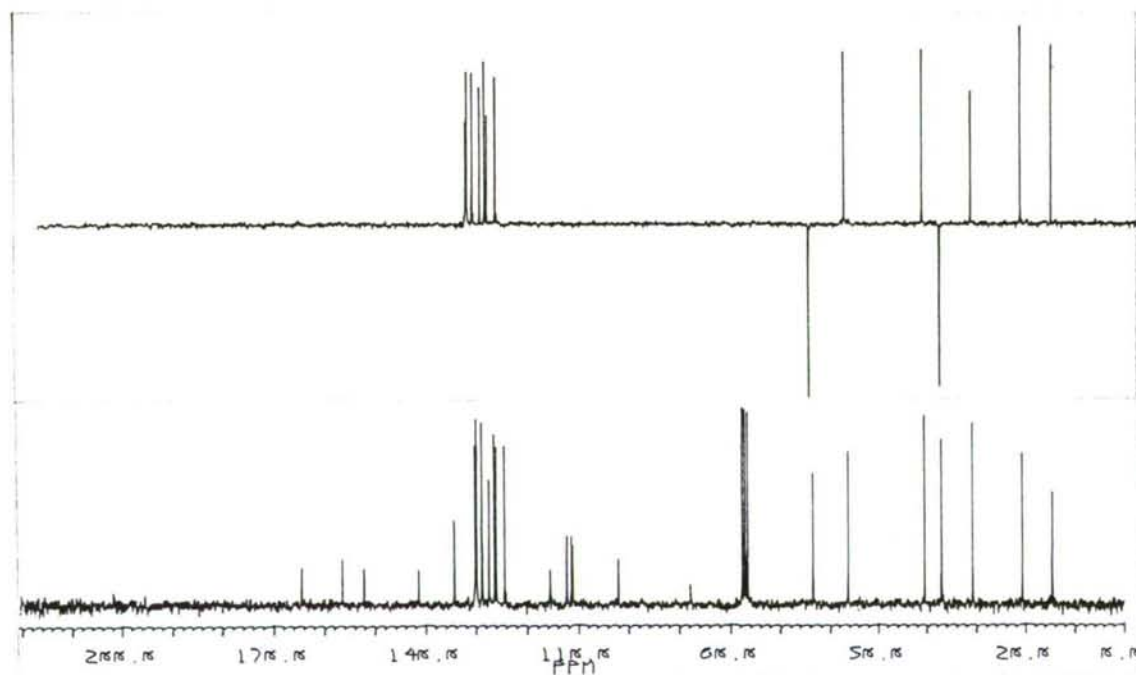
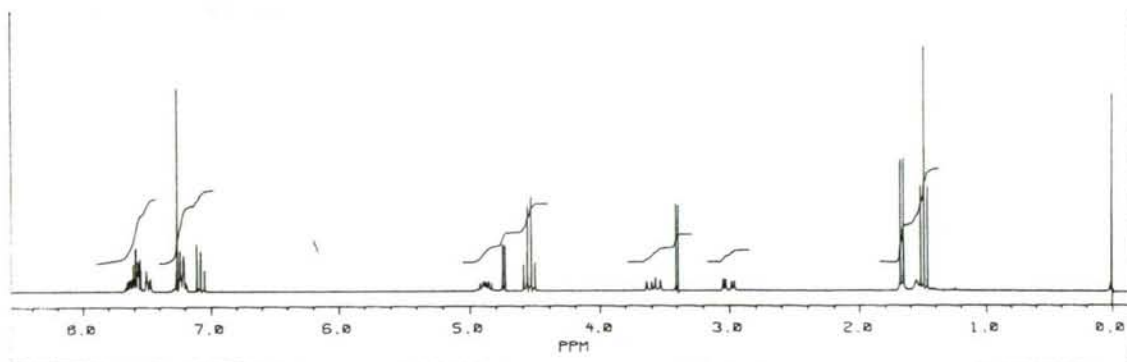


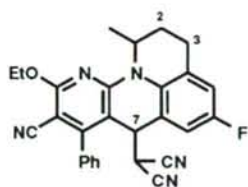


6-(1,1-dicianometil)-9-etoxi-7-fenil-1-metil-2,6-dihidro-1H-indolo[1,8,7-a,b][1,8]naftiridin-8-carbonitrilo 150c.

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.66 (3H, d, $J = 4.7$ Hz, NCHCH_3); 3.00 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz, Hax-2); 3.39 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 3.58 (1H, dd, $J = 16.6, 9.7$ Hz, Hec-2); 4.56 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.74 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H-6); 4.85-4.89 (1H, m, H-1); 7.05-7.10 (1H, m, NPh); 7.18-7.28 (2H+1H, m, PyPh+NPh); 7.48-7.67 (3H+1H, m, PyPh+NPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 20.6 (NCHCH_3); 30.7 ($\text{HC}(\text{CN})_2$); 37.0 (C-2); 40.3 (C-6); 56.1 (C-1); 63.3 (OCH_2); 87.7, 102.0, 152.1, 156.4, 164.4 (Py); 111.0, 111.3, 115.4 (CN); 112.2, 124.3, 125.9, 126.3, 127.3, 141.3 (NPh); 128.8, 129.7, 129.8, 130.1, 134.2 (PyPh).





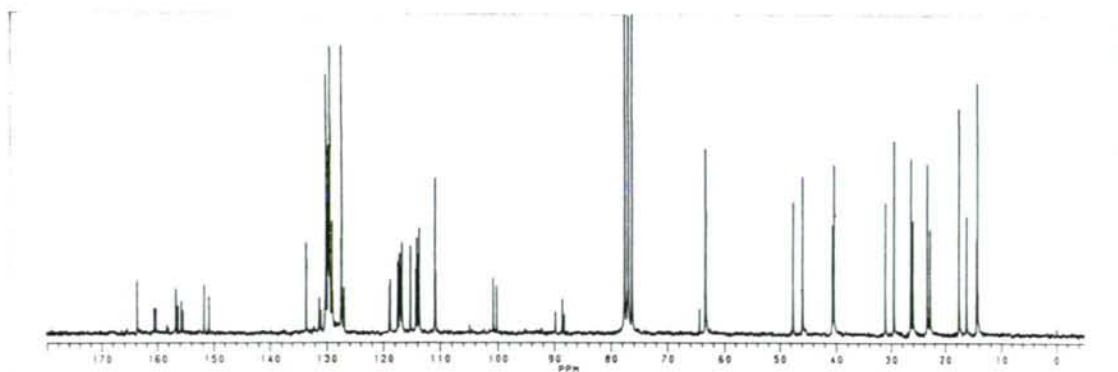
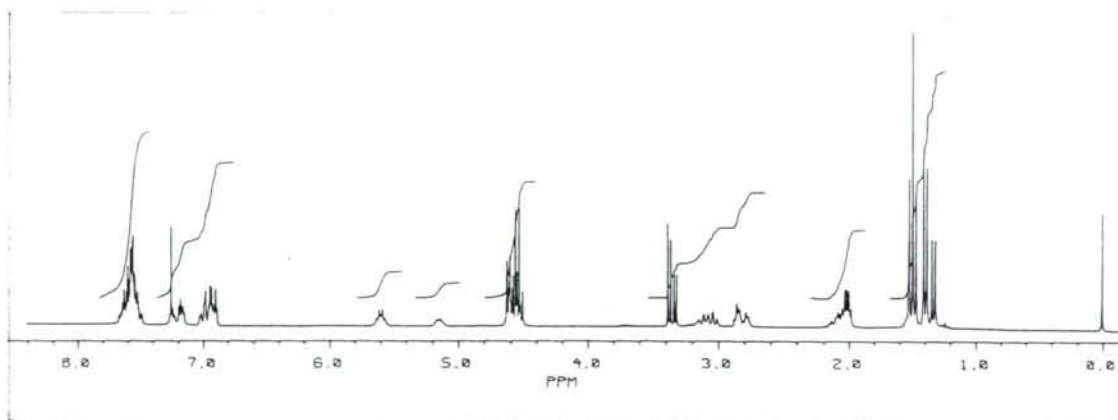
150d

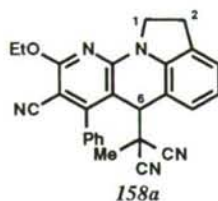
7-(1,1-dicianometil)-10-etoxi-8-fenil-5-fluoro-1-metil-1,2,3,7-tetrahidroquinol[1,9,8-a,b]
[1,8]naftiridin-9-carbonitrilo 150d

diastereoisómero mayoritario:

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.39 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, NHCCCH_3); 1.50 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.97-2.05 (2H, m, H-3); 2.76-2.85 (2H, m, Hec-2); 3.00-3.13 (1H, m, Hax-2); 3.37 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4.55 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.61 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-7); 5.53-5.65 (1H, m, H-1); 6.90-7.65 (8H, m, FPh+PyPh).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 17.6 (NHCCCH_3); 23.4 (C-2); 26.5 (C-3); 29.6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 40.5 (C-7); 45.9 (C-1); 63.5 (OCH_2); 88.6, 100.9, 151.7, 156.7, 163.7 (Py); 110.8, 115.3 (CN); 113.9 (d, $J = 22.6$ Hz, FCorto); 117.0 (d, $J = 21.0$ Hz, FCorto); 119.0 (d, $J = 7.4$ Hz, FCmeta); 158.1 (d, $J = 245.0$ Hz, FCipso); 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.6 (PyPh).

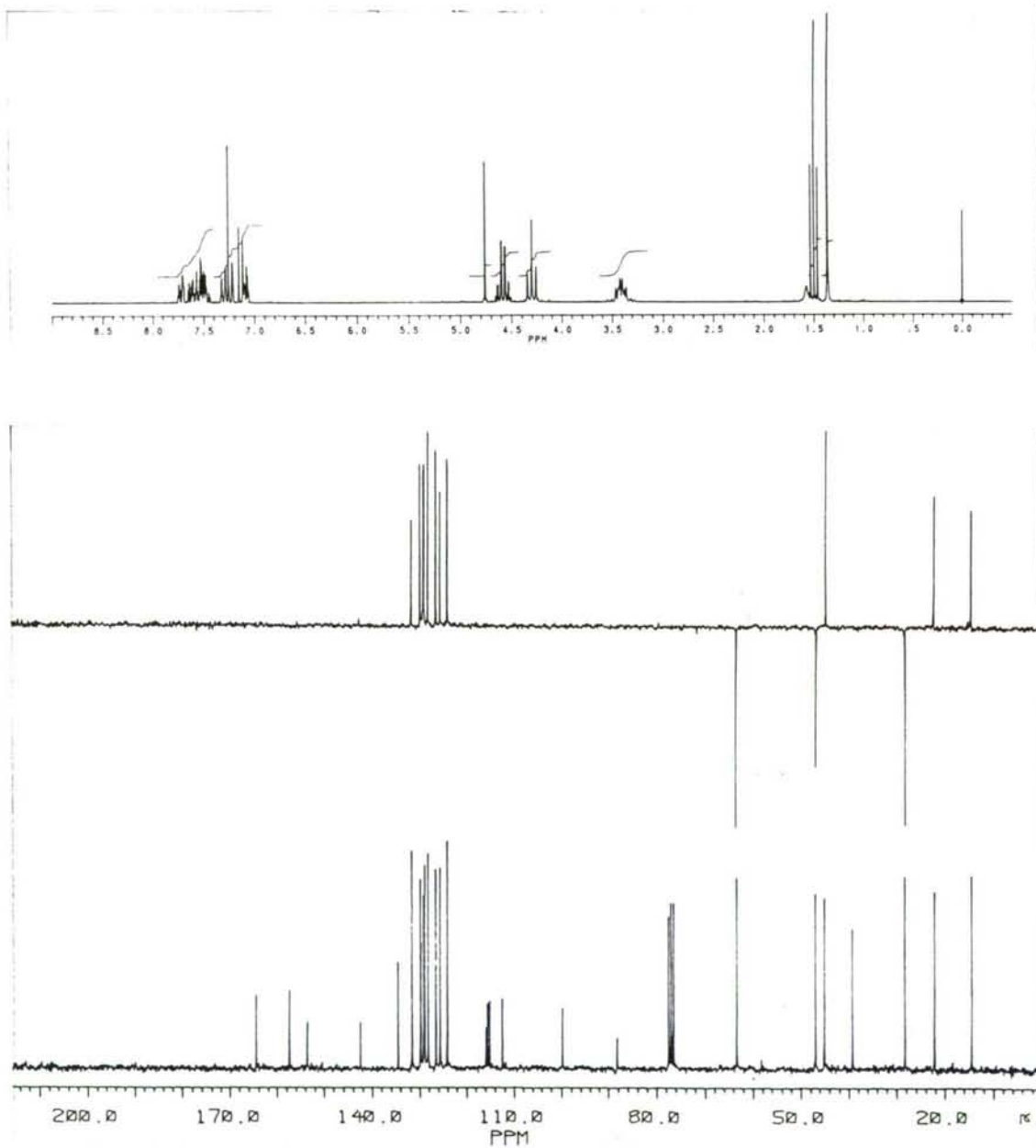


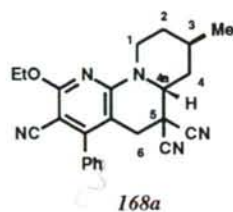


8-ciano-6-(1,1-dicianoetil)-9-etoxi-7-fenil-2,6-dihidro-1H-indolo[1,8-a,b][1,8]nafiridina 158a

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.36 (3H, s, $\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_3$); 1.49 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 3.36-3.46 (2H, m, H-2); 4.27-4.33 (2H, m, H-1); 4.58 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.75 (1H, s, H-6); 7.06-7.15 (2H, m, Ph); 7.22-7.32 (2H, m, Ph); 7.47-7.64 (3H, m, Ph); 7.70-7.73 (1H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 22.2 [$\text{C}(\text{CN})_2\text{CH}_3$]; 28.3 (C-2); 39.4 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 45.2 (C-6); 47.0 (C-1); 63.4 (OCH_2); 88.2, 99.8, 153.5, 157.5, 164.6 (Py); 112.4 (PyCN); 115.0, 115.8 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 115.4, 124.0, 125.6, 126.5, 128.2, 129.0, 129.1, 129.7, 129.8, 131.7, 134.6, 142.5 (Ph).

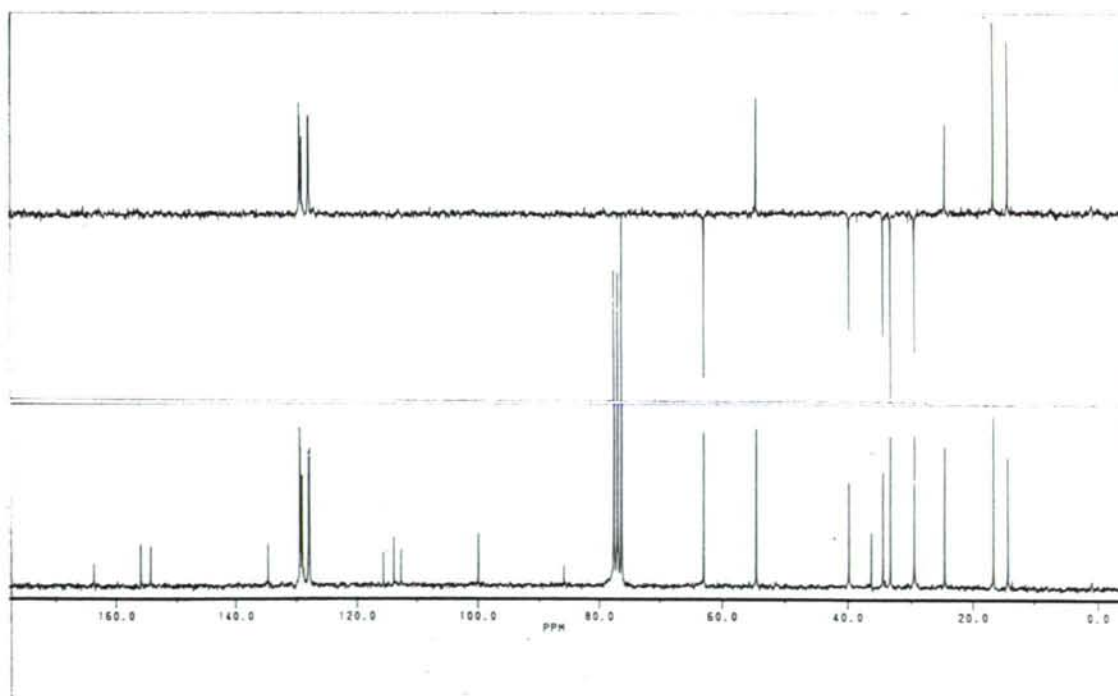
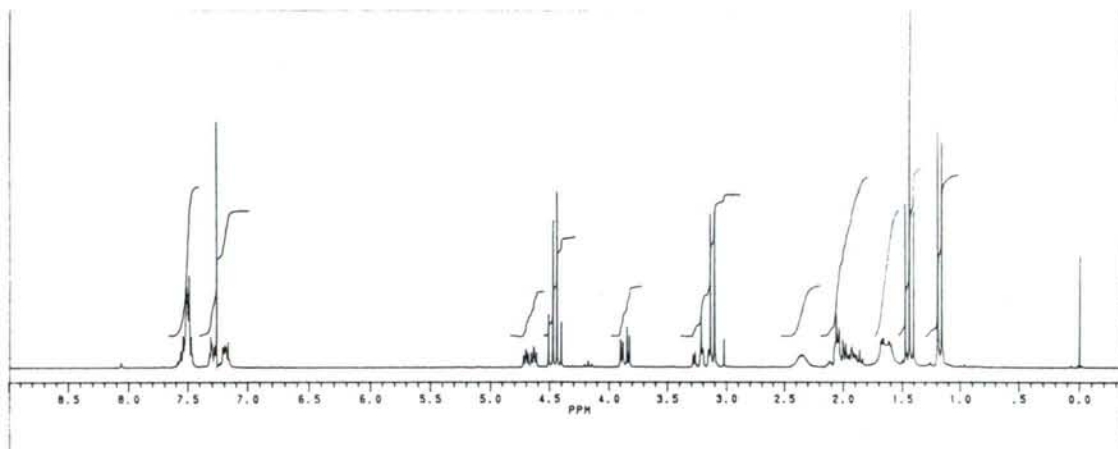


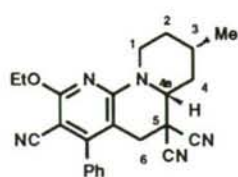


9-etoxi-7-fenil-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftalidina-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-trans-3,4a-dihidro 168a:

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.17 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, HCCCH_3); 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.58-1.67 (2H, m, Hax-2,4); 1.87-2.06 (2H, m, Hec-2,4); 2.33-2.37 (1H, m, H-3); 3.07, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.20 (1H, ddd, $J = 13.4, 2.1$ Hz, Hax-1); 3.85 (1H, dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.66 (1H, ddd, $J = 13.7, 4.7, 3.7$ Hz, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 16.7 (HCCCH_3); 24.4 (C-3); 29.4, 33.1 (C-2,4); 34.4 (C-6); 36.2 (C-5); 39.8 (C-1); 54.5 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 85.7, 100.0, 154.4, 155.9, 163.2 (Py); 112.7 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 129.2, 129.3, 134.6 (Ph).



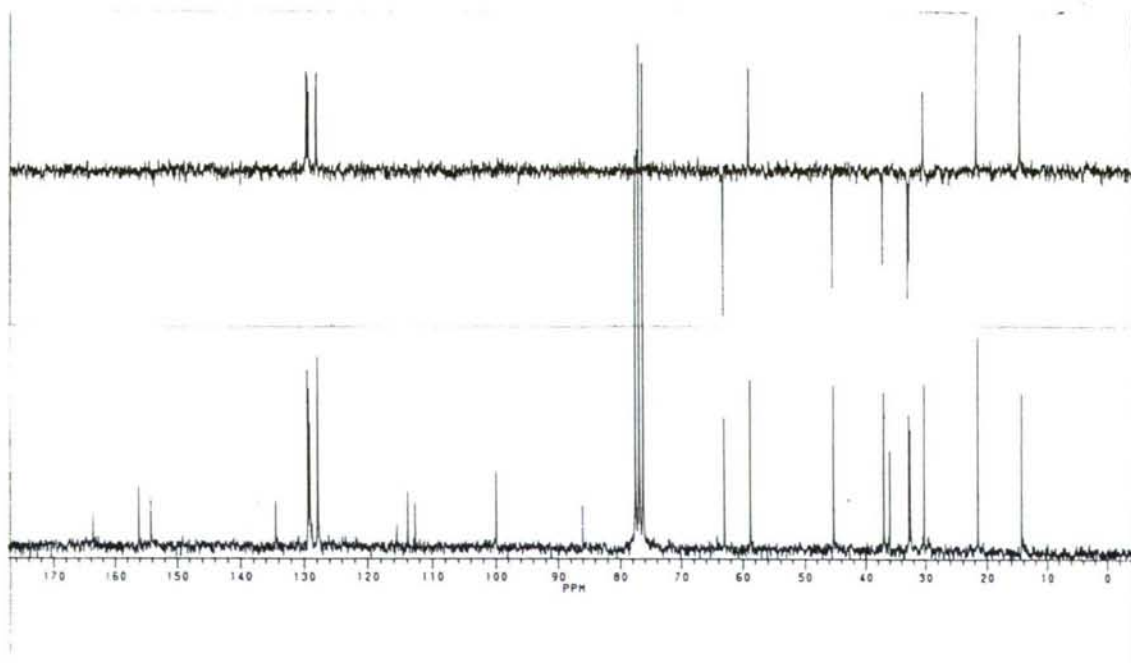
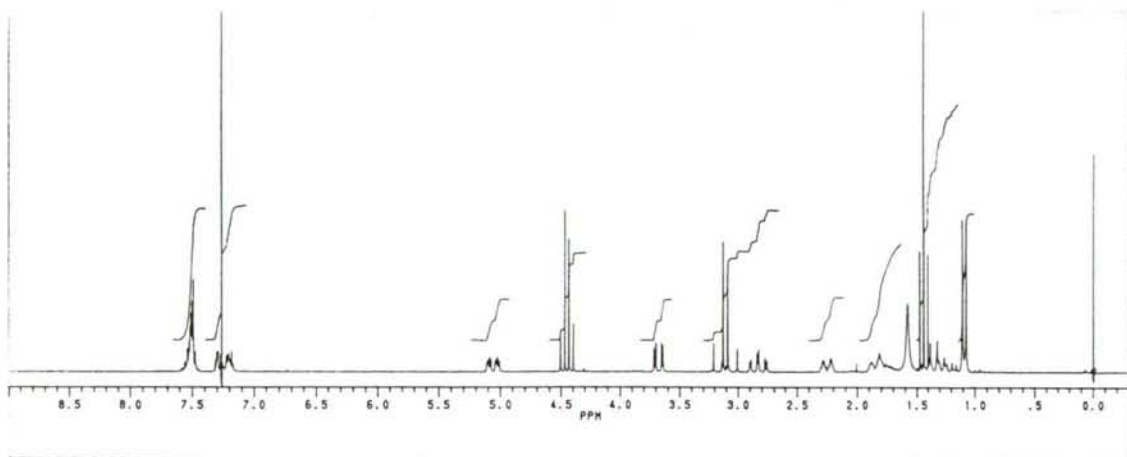


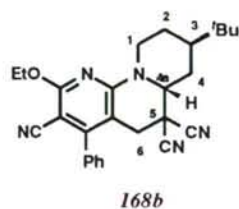
169a

9-etoxi-7-fenil-3-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftindin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-cis-3,4a-dihidro 169a

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, HCCCH_3); 1.12-1.48 (2H, m, Hax-2,4); 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.70-1.89 (2H, m, Hax-3+Hec-2 ó 4); 2.26 (1H, ddd, $J \sim 12.5, 5.3, 3.0$ Hz, Hec-2 ó 4); 2.83 (1H, td, $J = 13.4, 2.1$ Hz, Hax-1); 3.05, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 15.9$ Hz, H-6); 3.68 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.05 (1H, ddd, $J = 13.5, \sim 4.5, \sim 2.1$ Hz, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 21.6 (HCCCH_3); 30.3 (C-3); 32.6, 32.9 (C-2,4); 36.0 (C-5); 37.1 (C-6); 45.4 (C-1); 58.9 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 100.0, 154.3, 156.2, 163.7 (Py); 112.8 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 129.2, 129.3, 134.6 (Ph).

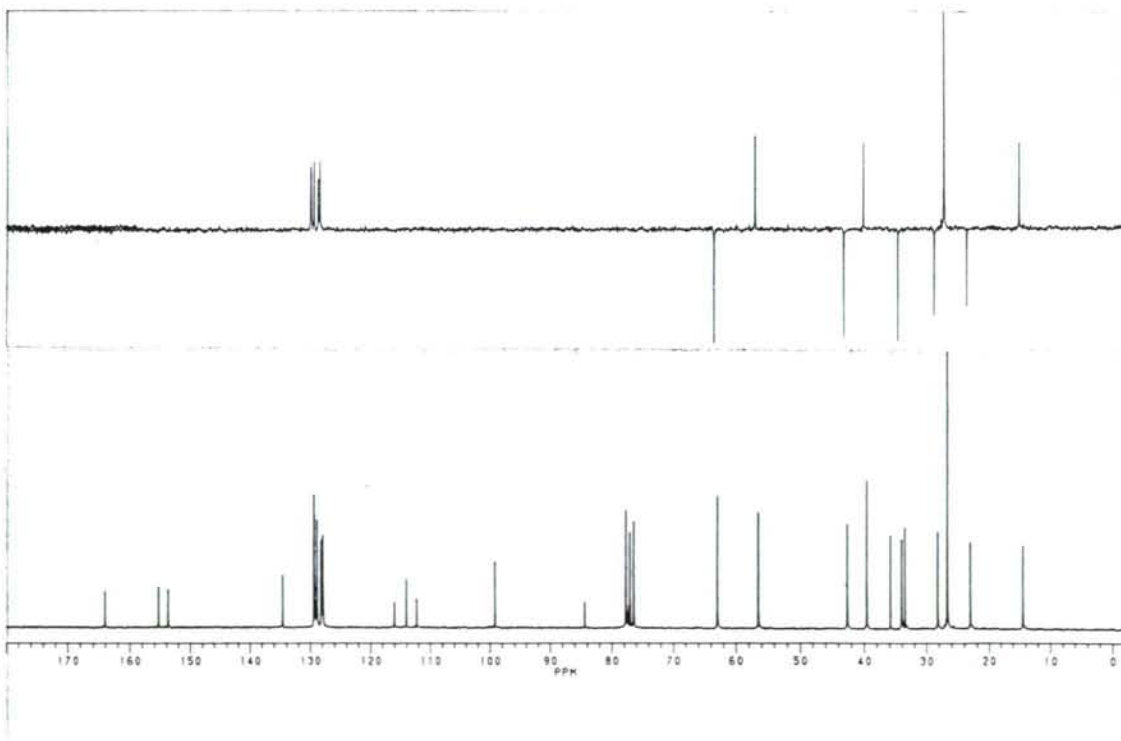
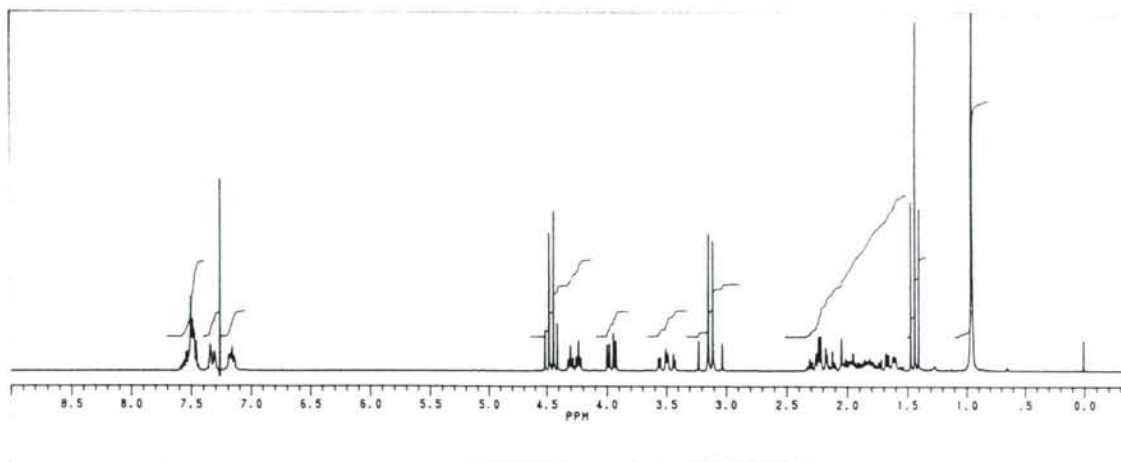


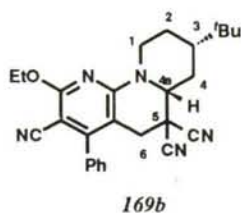


3-*tert*-butil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-*trans*-3,4a-dihidro 168b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0.95 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.50-2.30 (5H, m); 3.07, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 15.8$ Hz, H-6); 3.49 (1H, td, $J = 12.9, 3.2$ Hz, Hax-1); 3.95 (1H, dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, H-4a); 4.27 (1H, dt, $J = 13.0, 4.0$ Hz, Hec-1); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 7.16-7.18 (1H, m, Ph); 7.30-7.34 (1H, m, Ph); 7.46-7.53 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 23.0 (C-2 ó 4); 26.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 28.1 (C-2 ó 4); 33.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 34.0 (C-6); 35.8 (C-5); 39.5 (C-1); 42.5 (C-3); 56.5 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 84.5, 99.2, 153.9, 155.4, 164.1 (Py); 112.3 (PyCN); 114.1 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.9, 128.2, 128.9, 129.3, 129.4, 134.7 (Ph).

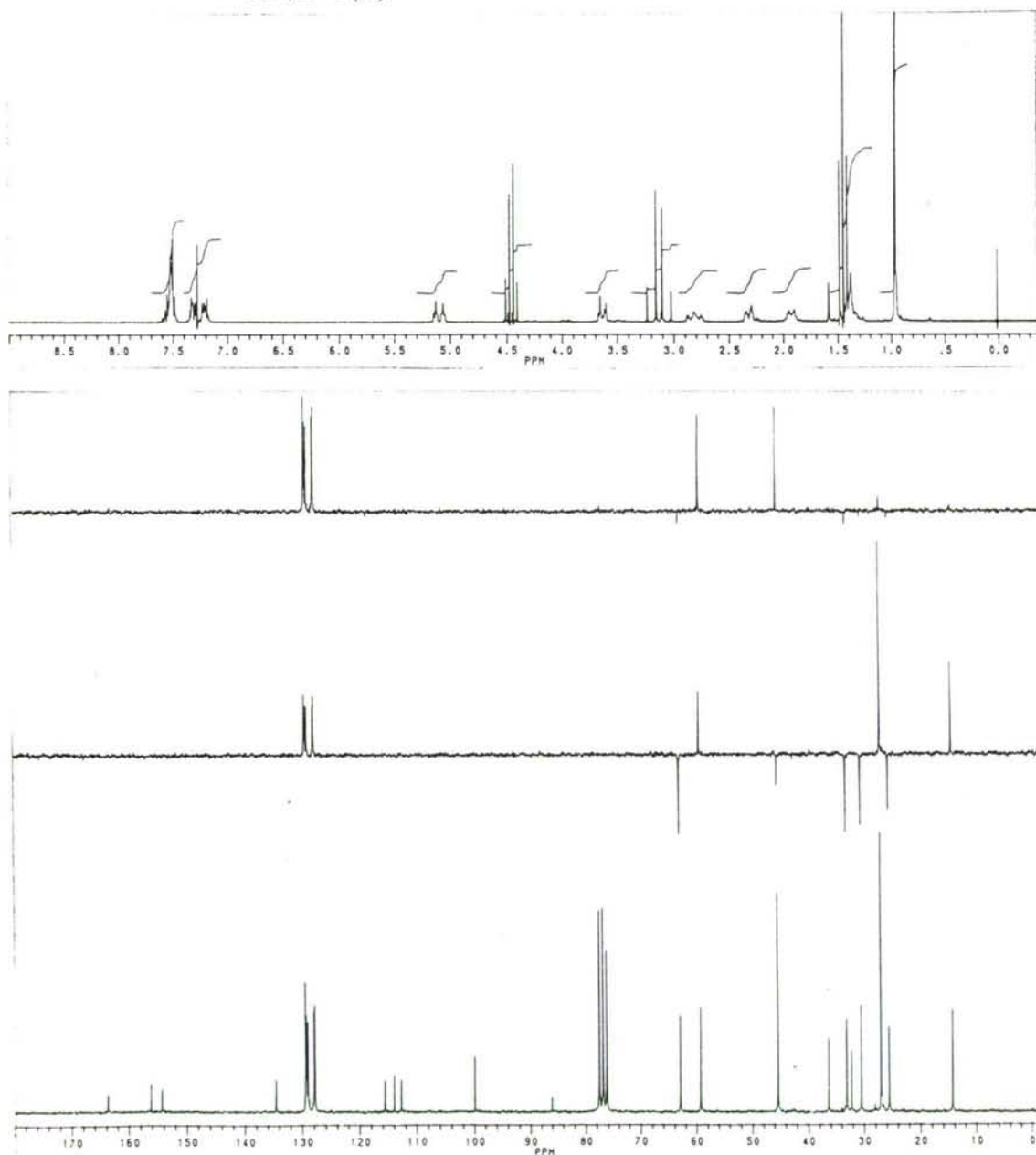




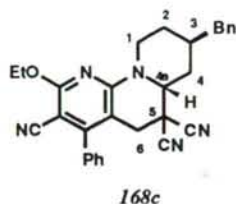
3-*tert*-butil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-*cis*-3,4a-dihidro 169b.

RMN de ^1H (CDCl_3): 0.94 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.32-1.50 (3H, m, Hax-2,3,4); 1.85-1.95 (1H, m, Hec-2); 2.25-2.35 (1H, m, Hec-4); 2.74-2.90 (1H, m~td, Hax-1); 3.05, 3.18 (2H, sistema AB, $J = 15.9$, H-6); 3.63 (1H, dd, $J = 10.7$, 2.8 Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.04-5.18 (1H, m~dt, Hec-1); 7.16-7.20 (1H, m, Ph); 7.27-7.32 (1H, m, Ph); 7.40-7.60 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 25.6 (C-2 6 4); 27.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 30.6 (C-2 6 4); 32.3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 33.2 (C-6); 36.5 (C-5); 45.4 (C-1+C-3); 59.4 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 84.5, 100.0, 154.1, 156.0, 163.6 (Py); 112.8 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 128.9, 129.2, 129.4, 134.5 (Ph).

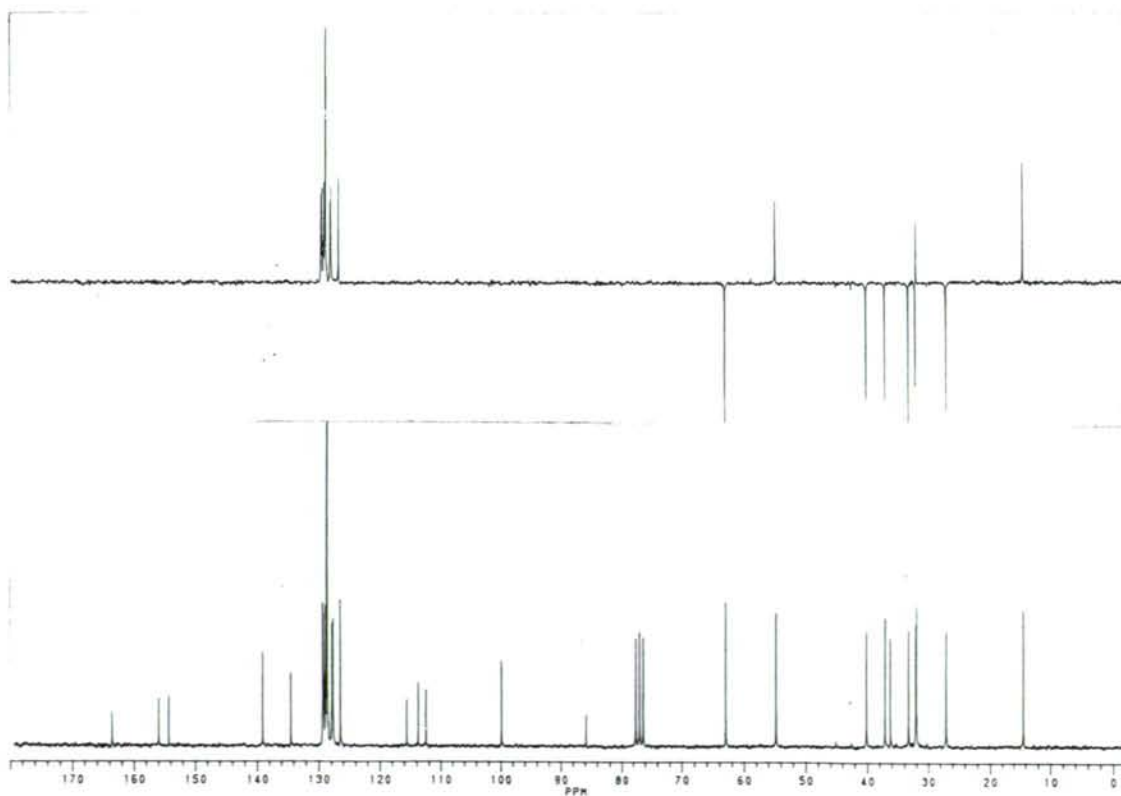
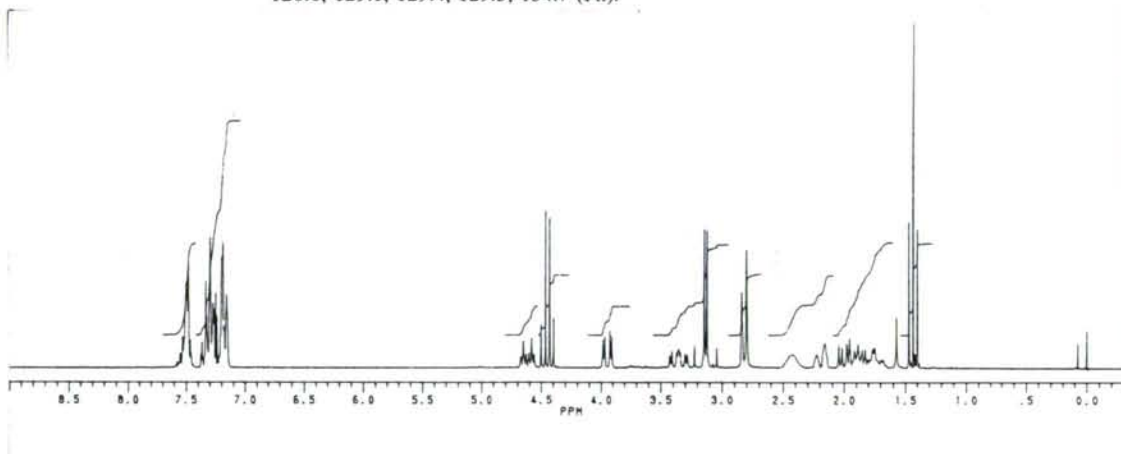


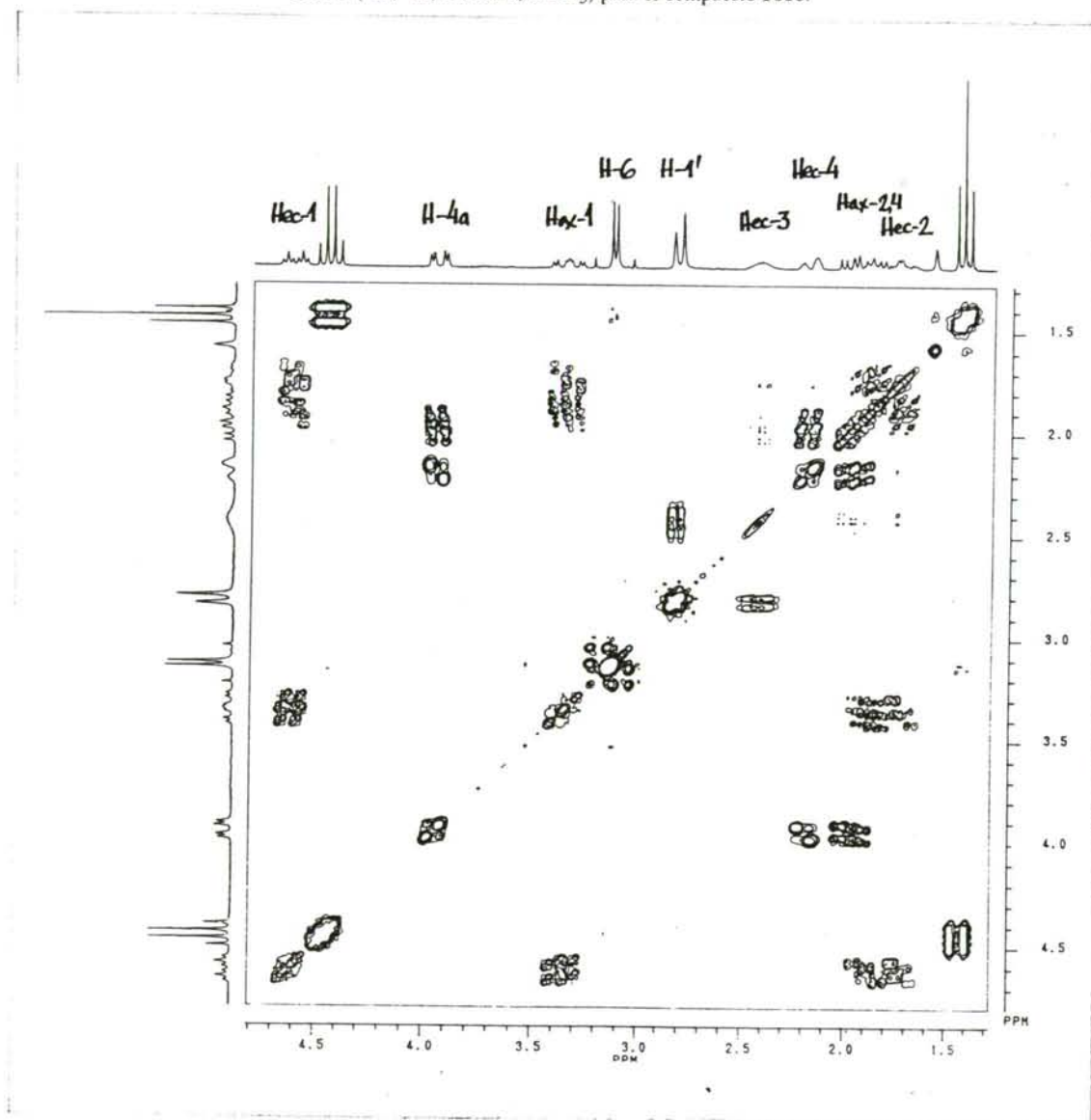
3-bencil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pindo[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)- *trans*-3,4a-dihidro 168c:



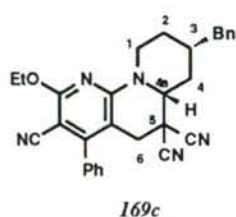
RMN de ^1H (CDCl_3): 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.68-1.77 (1H, m, Hec-2); 1.83-2.04 (2H, m, Hax-2,4); 2.21 (1H, ddd, $J = 13.3, 4.5, 3.1$ Hz, Hec-4); 2.40-2.50 (1H, sa, Hec-3); 2.84 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.10, 3.19 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.36 (1H, ddd, $J = 13.8, 11.7, 3.6$ Hz, Hax-1); 3.96 (1H, dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.64 (1H, dt, $J = 13.7, 4.5$ Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.18-7.38 (5H, m, CH_2Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 27.2 (C-2); 32.1 (C-3); 32.2 (C-4); 33.5 (C-6); 36.4 (C-5); 37.4 (CH_2Ph); 40.3 (C-1); 55.1 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 100.0, 154.5, 156.2, 163.8 (Py); 112.6 (PyCN); 113.9, 115.5 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 126.5, 126.6, 128.6, 128.8, 128.9, 139.3 (CH_2Ph); 127.9, 128.0, 129.1, 129.4, 129.5, 134.7 (Ph).



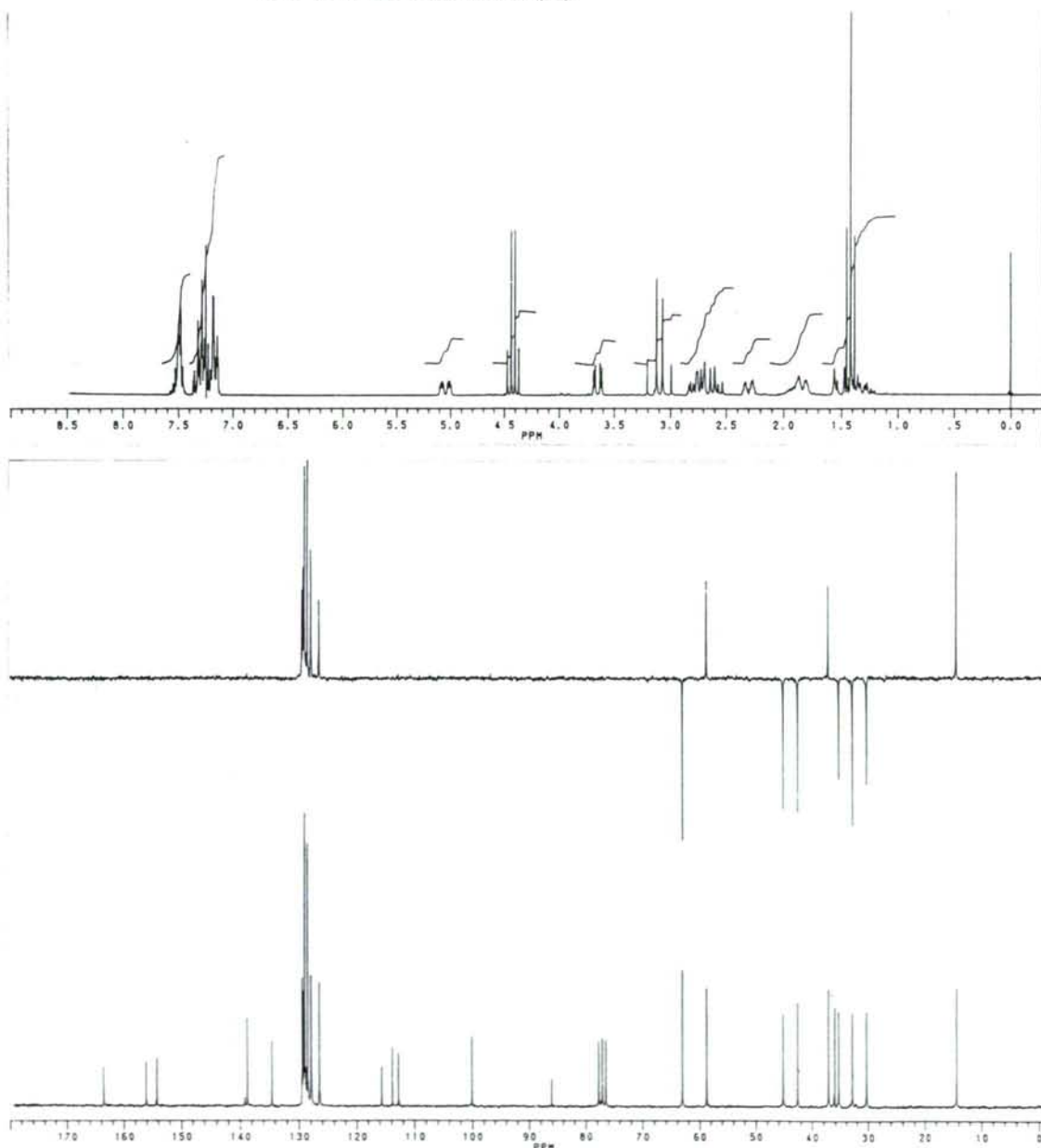
COSY ($^1\text{H} / ^1\text{H}$, 200MHz, CDCl_3) para el compuesto 168c.

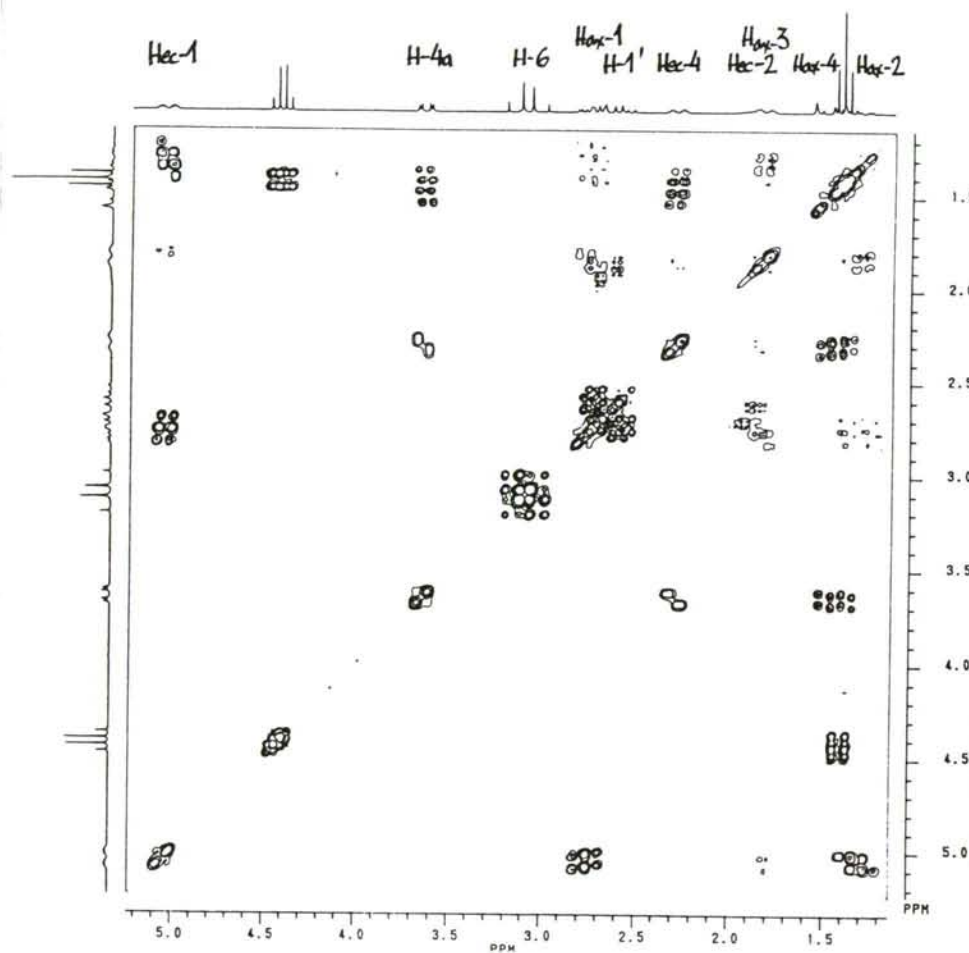
3-bencil-9-etoxi-7-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-cis-3,4a-dihidro 169a:

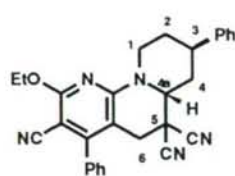


RMN de ^1H (CDCl_3): 1.20-1.35 (1H, m, Hax-2); 1.35-1.50 (1H, m, Hax-4); 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.78-2.00 (2H, m, Hec-2+Hax-3); 2.30 (1H, ddd, $J = 12.6, 5.2, 2.9$ Hz, Hec-4); 2.50-2.85 (3H, m, Hax-1+ H_2CPh); 3.04, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.65 (1H, dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.04 (1H, ddd, $J = 13.5, 4.5, 2.2$ Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.27-7.35 (1H+5H, m, Bn+PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 30.2 (C-2); 32.8 (C-4); 35.3 (C-6); 36.1 (C-5); 37.2 (C-3); 42.5 (CH_2Ph); 45.1 (C-1); 58.7 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 100.0, 154.2, 154.2, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 113.8, 115.5 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 126.5, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 138.8 (Bn); 127.8, 127.9, 129.0, 129.3, 129.4, 134.6 (Ph).



COSY ($^1\text{H} / ^1\text{H}$, 200MHz, CDCl_3) para el compuesto 169c.

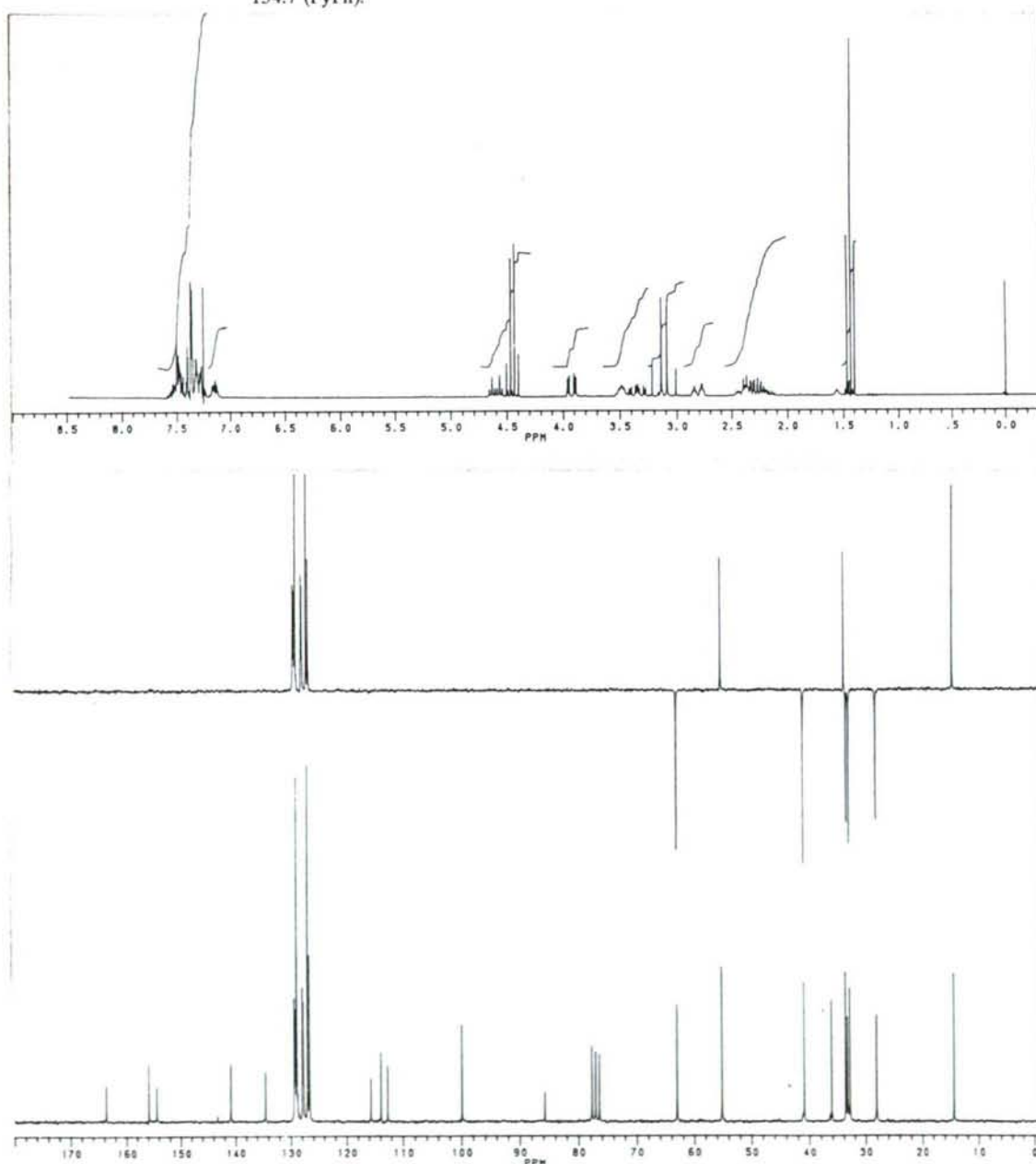


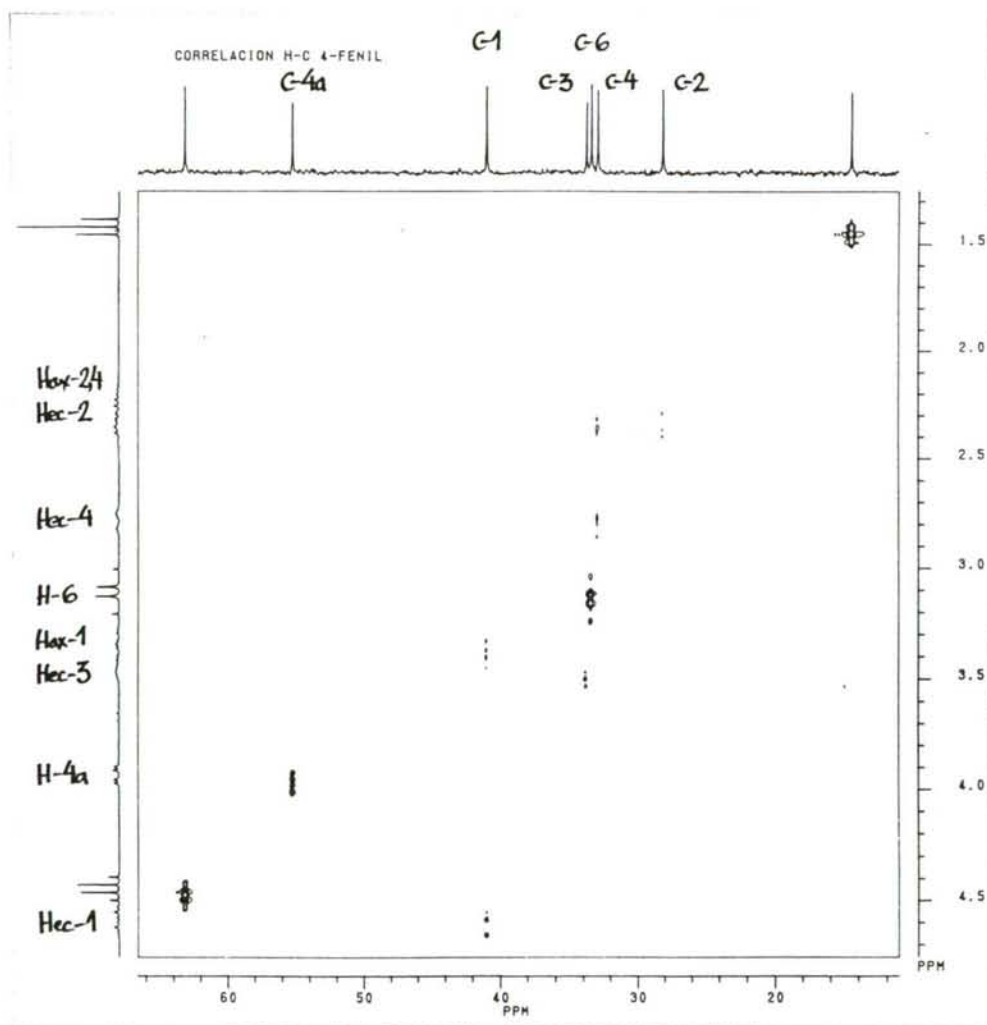
168d

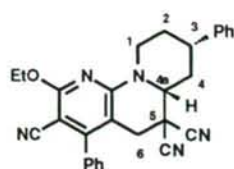
9-etoxi-3,7-difenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-trans-3,4a-dihidro 168d

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 2.13-2.44 (2H+1H, m, Hax-2,4+Hec-2); 2.81 (1H, dtd, $J = 13.8, 3.3, 1.6$ Hz, Hec-4); 3.05, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.33 (1H, ddd, $J = 13.6, 11.1, 3.6$ Hz, Hax-1); 3.44-3.52 (1H, m, Hec-3); 3.92 (1H, dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.60 (1H, dt, $J = 13.6, 4.7$ Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.27-7.30 (1H, m, Ph); 7.30-7.50 (5H, m, Ph); 7.47-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 28.1 (C-2); 32.9 (C-4); 33.4 (C-6); 33.8 (C-3); 36.2 (C-5); 40.9 (C-1); 55.3 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.1, 99.9, 154.5, 156.1, 163.8 (Py); 112.7 (PyCN); 113.9, 115.6 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 126.8, 127.1, 129.0, 141.0 (Ph); 127.9, 128.0, 129.1, 129.4, 129.5, 134.7 (PyPh).



2DHETCOR (^1H / ^{13}C , 200MHz, CDCl_3) para el compuesto *168d*

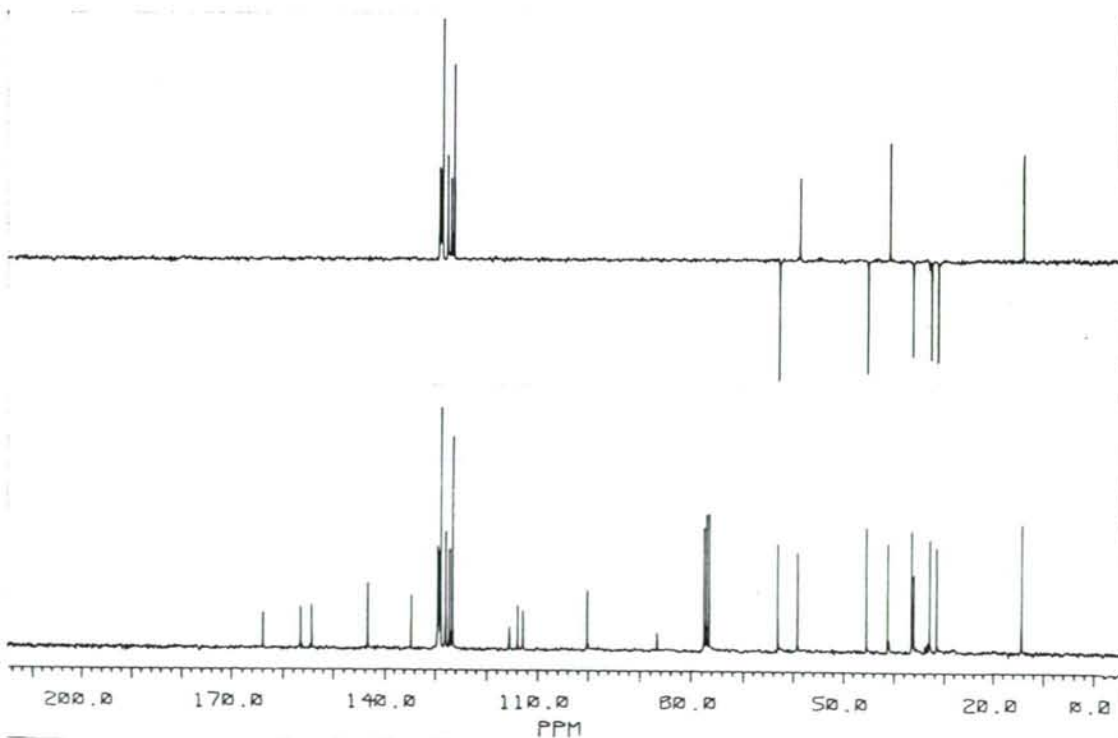
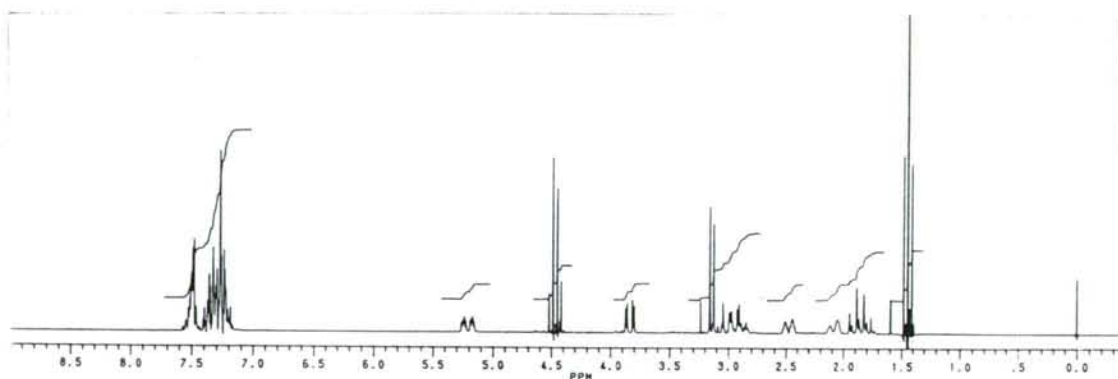


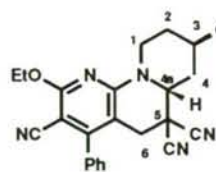
169d

9-etoxi-3,7-difenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-*cis*-3,4a-dihidro 169d

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.86 (1H, c, $J = 12.2$ Hz, Hax-4); 1.77-1.93 (1H, m-cd, $J = -12.3$, 4.0 Hz, Hax-2); 2.06-2.13 (1H, m-da Hec-2); 2.49 (1H, ddd, $J = 12.8$, 5.1, 3.2 Hz, Hec-4); 2.91 (1H, tt, $J = 12.3$, 3.2 Hz, Hax-3); 3.10, 3.20 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 2.99 (1H, m-td, $J = 13.5$, 3.1 Hz, Hax-1); 3.84 (1H, dd, $J = 11.7$, 2.9 Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.22 (1H, ddd, $J = 13.5$, 4.4, 2.4 Hz, Hec-1); 7.12-7.18 (1H, m, Ph); 7.25-7.45 (5H+1H, m, Ph+PyPh); 7.48-7.58 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 31.5 (C-2); 32.9 (C-4); 36.1 (C-5); 36.5 (C-6); 41.2 (C-3); 45.4 (C-1); 59.0 (C-4a); 63.1 (OCH_2); 86.5, 100.2, 154.2, 156.4, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 113.8, 115.4 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 126.6, 127.2, 128.9, 143.2 (Ph); 127.9, 129.1, 129.5, 134.6 (Ph).



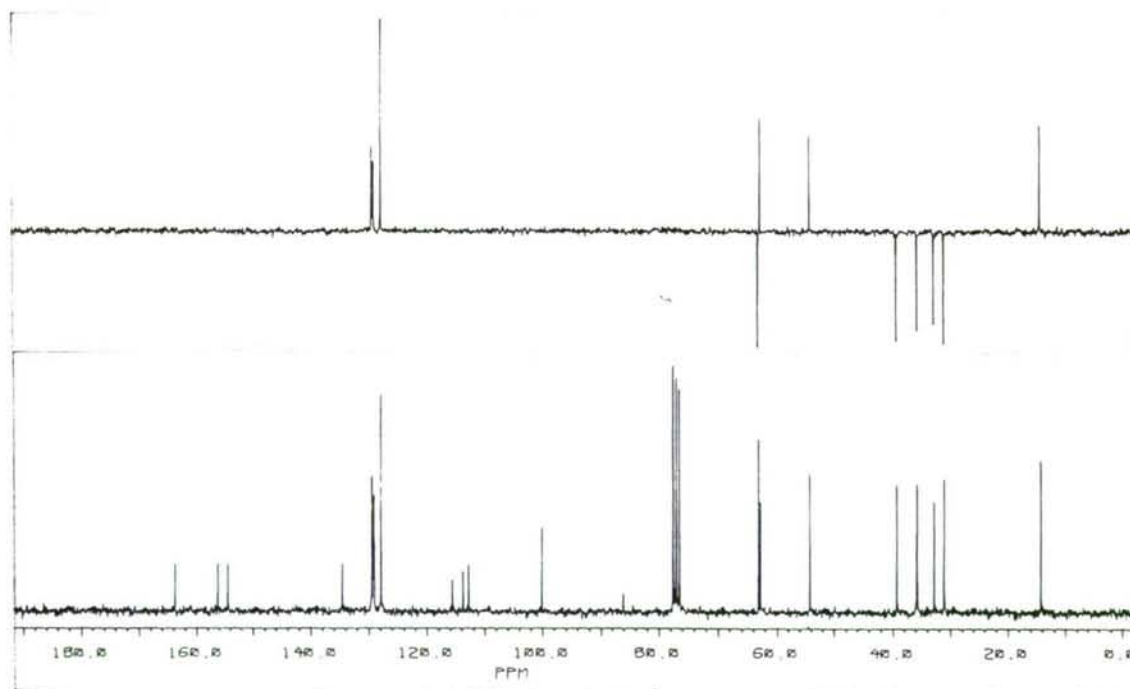
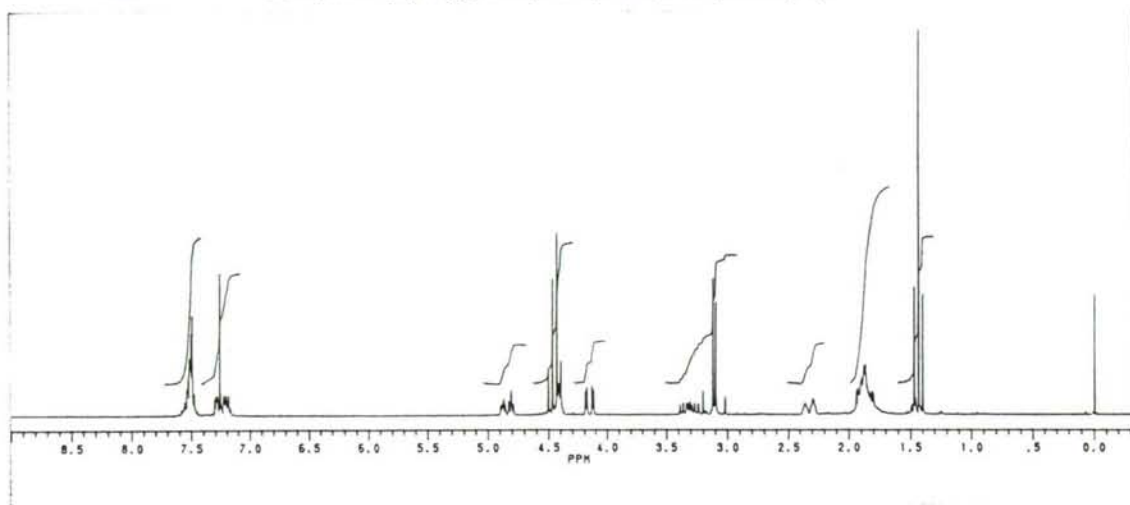


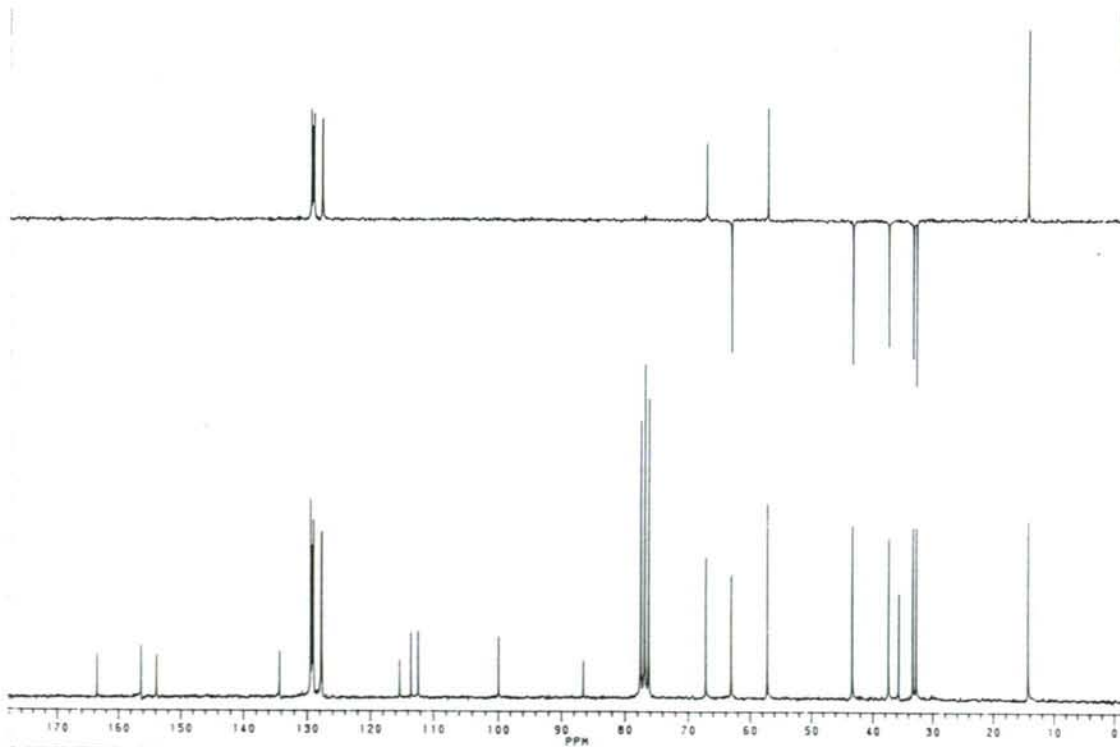
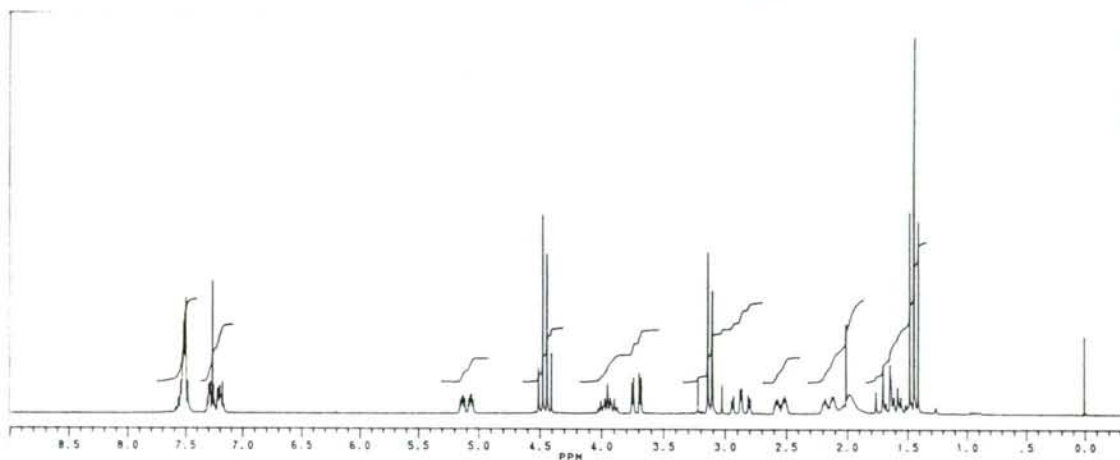
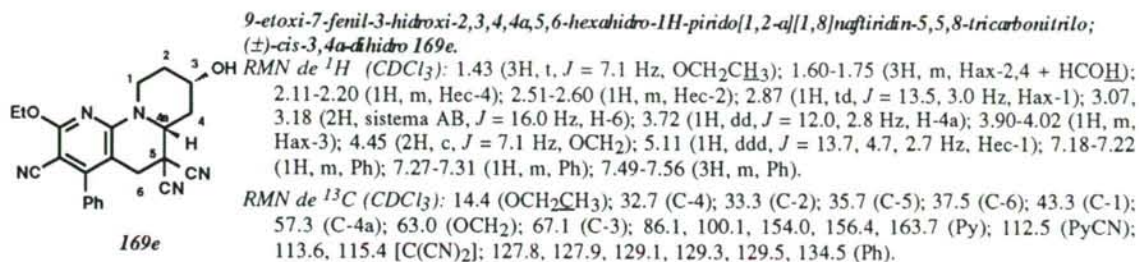
168e

9-etoxi-7-fenil-3-hidroxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridín-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-trans-3,4a-dihidro 168e.

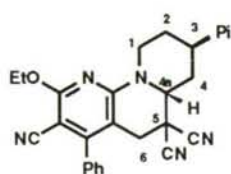
RMN de ^1H (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.80-90 (3H, m, Hax-2,4+Hec-4); 1.95-2.20 (1H, sa, HCOH); 2.27-2.36 (1H, da, Hec-2); 3.07, 3.15 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.30 (1H, ddd, $J = 13.4, 11.1, 5.3$ Hz, Hax-1); 4.16 (1H, dd, $J = 12.0, 2.9$ Hz, H-4a); 4.37 (1H, sa, Hax-3); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.79 (1H, ddd, $J = 13.4, 4.8, 2.7$ Hz, Hec-1); 7.18-7.22 (1H, m, Ph); 7.25-7.29 (1H, m, Ph); 7.46-7.57 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 31.4 (C-4); 32.8 (C-2); 35.7 (C-6); 35.8 (C-5); 39.3 (C-1); 34.2 (C-4a); 62.8 (C-3); 63.0 (OCH_2); 86.0, 100.1, 154.5, 156.3, 163.8 (Py); 112.8 (PyCN); 113.8, 115.7 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 128.0, 129.2, 129.3, 129.5, 134.6 (Ph).





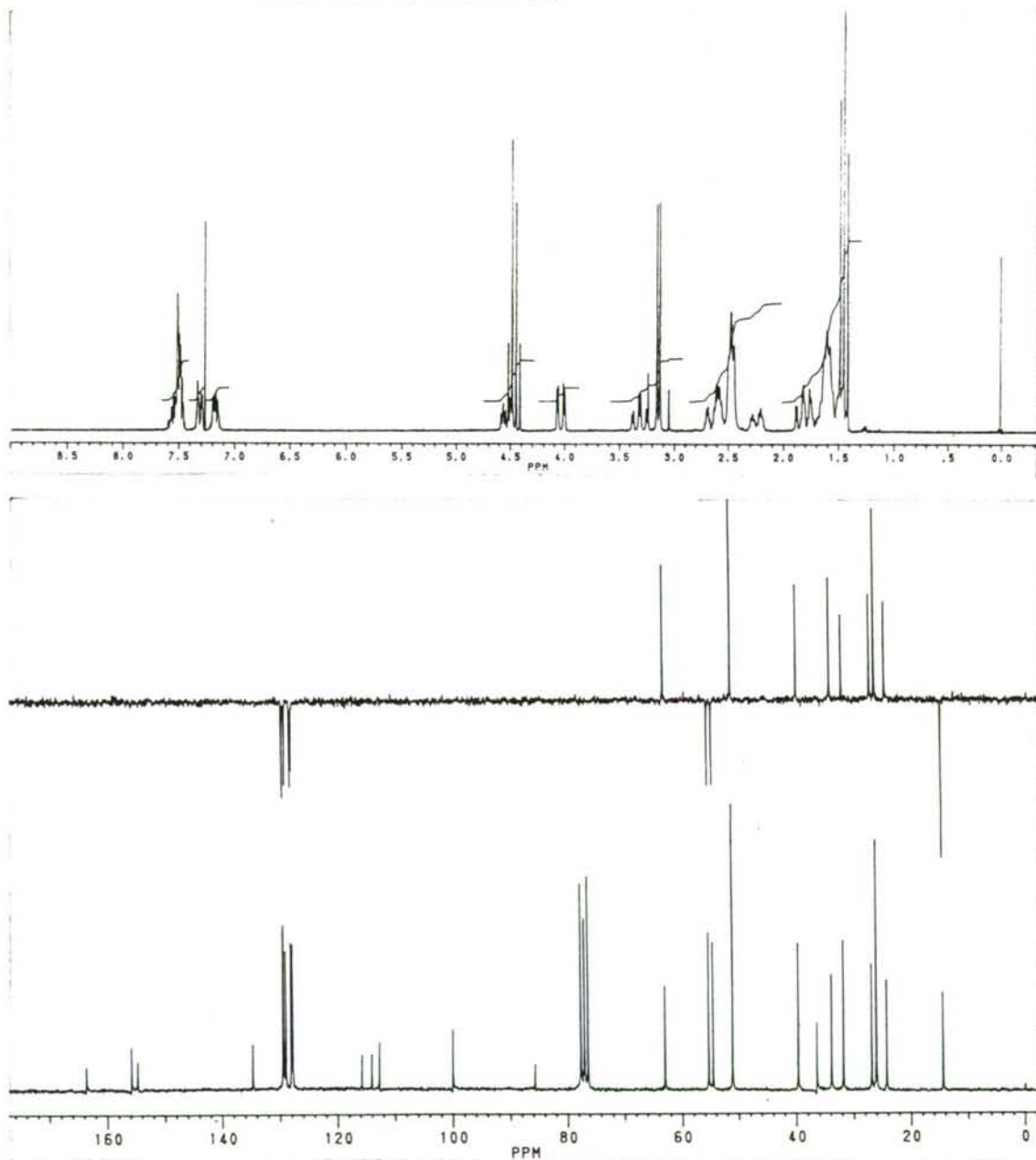
9-etoxi-7-fenil-3-piperidino-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-trans-3,4a-dihidro 168f:



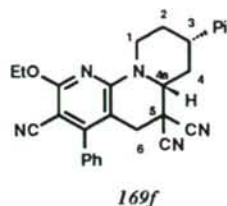
168f

RMN de ^1H (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.40-1.69 (6H, m, $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.70-1.87 (2H, m, Hax-2,4); 2.20-2.27 (1H, m, Hec-2); 2.45-2.57 (4H, m, HCNCH_2); 2.57-2.70 (2H, m, Hec-3,4); 3.09, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.33 (1H, td, $J = 12.4, 2.2$ Hz, Hax-1); 4.06 (1H, dd, $J = 11.5, 2.2$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 4.50 (1H, dt, $J = 12.5, 4.1$ Hz, Hec-1); 7.14-7.19 (1H, m, Ph); 7.28-7.32 (1H, m, Ph); 7.46-7.53 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 24.1 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.9 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2$); 26.7, 31.6 (C-2,4); 33.8 (C-6); 36.4 (C-5); 39.6 (C-1); 51.1 (HCNCH_2); 54.5 (C-3); 55.3 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 85.7, 100.1, 154.7, 155.9, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 114.0, 115.7 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 128.0, 129.0, 129.2, 129.3, 129.4, 134.8 (Ph).



9-etoxi-7-fenil-3-piperidino-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pindo[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5,8-tricarbonitrilo;
(±)-cis-3,4a-dihidro 169f:



RMN de ^1H (CDCl_3): 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3); 1.44-1.55 (2H, m, $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.54-1.79 (6H, m, Hax-2,4+ $\text{HCNCH}_2\text{CH}_2$); 2.04-2.16 (1H, m, Hec-2); 2.42 (1H, m-dc, Hec-4); 2.50-2.58 (4H, m, HCNCH_2); 2.65 (1H, t, $J = 11.7, 3.2$ Hz, Hax-3); 2.84 (1H, td, $J = 13.5, 2.8$ Hz, Hax-1); 3.06, 3.17 (2H, sistema AB, $J = 16.0$ Hz, H-6); 3.75 (1H, dd, $J = 11.7, 2.8$ Hz, H-4a); 4.45 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 5.11 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.3, 2.7$ Hz, Hec-1); 7.18-7.22 (1H, m, Ph); 7.25-7.30 (1H, m, Ph); 7.45-7.60 (3H, m, Ph).

RMN de ^{13}C (CDCl_3): 14.4 (OCH_2CH_3); 24.2 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.6 ($\text{HCNCH}_2\text{CH}_2$); 26.5, 30.9 (C-2,4); 32.9 (C-6); 36.0 (C-5); 44.4 (C-1); 50.1 (NCH_2); 58.4 (C-3); 61.2 (C-4a); 63.0 (OCH_2); 86.6, 100.1, 154.1, 156.4, 163.7 (Py); 112.7 (PyCN); 113.7, 115.4 [$\text{C}(\text{CN})_2$]; 127.8, 127.9, 129.1, 129.3, 129.5, 134.5 (Ph).

